FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 154

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe DE LEIRIS

Né le 30 Décembre 1934, à Boulogne-Billancourt (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude des récents progrès du traitement des vomissements par les phénothiazines

Président : M. CONTE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe DE LEIRIS

Né le 30 Décembre 1934, à Boulogne-Billancourt (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude des récents progrès du traitement des vomissements par les phénothiazines

Président : M. CONTE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavie (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.)

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); - *Cochin :* Leger (L.); - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.); - *Pitié :* Cordier (G.); - *Saint-Antoine :* Gosset (J.); - *Salpêtrière :* Sicard (A.); - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

liniques :	MM.
- médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
- d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
- médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
- médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
- médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
- neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
- neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
- obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
- obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

ydrologie et climatologie	Giberton (A.)
aladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
to-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
neumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

natomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

natomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

nesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

actériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

ochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

ologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

ologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

arcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

ardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

ermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

ectro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

nbryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).
Pathologie exotique : M. Schneider (J.)
Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);
Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).
Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.).
Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.) Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.) *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.)
Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duché (D.); Flavigny (H.).
Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).
Rhumatologie : M. Massias (P.).
Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.) Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.) Fleury (R.); Grellet (M.).
Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.) Labet (R.); Marche (J.).
Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.) Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).

Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.)
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.) Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur CONTE

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur DUREL

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et aidé de ses conseils.

A Messieurs les Docteurs

OUGIER - DARBON - PORTAL

Professeurs au Val-de-Grâce

A Messieurs les Docteurs

FRÉMONT - WERNER

Médecin du Centre Hospitalier de Verdun

En témoignage de reconnaissance.

Depuis plusieurs années, la place occupée en pathologie par les vomissements s'est accrue de façon notable. D'une part, à cause des connaissances nouvelles sur les désordres hydroélectrolytiques considérables que peuvent entraîner des vomissements abondants (déshydratation avec alcalose et hypokaliémie, azotémie extra-rénale, possibilité de collapsus), désordres qui peuvent, par leur importance, prendre le pas sur l'affection causale. Et d'autre part, à cause d'une multiplication des causes de ces vomissements : intolérances médicamenteuses (notamment à certains antibiotiques, au P.A.S., à l'éthionamide, aux digitaliques, aux moutardes azotées et aux chimiothérapies anticancéreuses, etc.), mal des rayons, mal des transports, explorations instrumentales diverses, etc.

Simultanément, on a vu se développer les recherches pharmacologiques et thérapeutiques dans le domaine des médicaments antiémétisants. Ceux-ci comprennent, en gros, trois catégories de composés :

1) *Les sédatifs généraux :* du type barbiturique par exemple.
2) *Les antispasmodiques :* alcaloïdes de la belladone et atropiniques de synthèse.
3) *Les antihistaminiques et les dérivés de la phénothiazine.*

Nous nous limiterons ici volontairement à une étude générale et assez rapide des dérivés de la phénothiazine dont l'action antiémétisante a été utilisée en thérapeutique.

Depuis l'apparition, en 1950, de leur chef de file, la chlorpromazine (= 4560 R.P. = Largactil), douée de multiples activités pharmacologiques, de très nombreux dérivés ont été synthétisés et étudiés. Notamment, depuis trois ans, est apparu un nouveau dérivé, le 9965 R.P. (2167 T.H.), qui est encore actuellement à l'étude. Les premières expérimentations sur les animaux de laboratoire, ainsi que les essais thérapeutiques en clinique humaine, montrent, semble-t-il, un net avantage par rapport aux dérivés antérieurement connus, en ce qui concerne le pouvoir antiémétisant et l'absence quasi complète d'effets secondaires gênants.

NOMENCLATURE
DES DÉRIVÉS PHÉNOTHIAZINIQUES CITÉS

Numéro d'expérimentation	*Nom commun*	*Spécialité*
4560 R.P.	chlorpromazine	Largactil
4632 R.P.	méthopromazine	Mopazine
1522 C.B.	acépromazine	Plégicil
7044 R.P.	lévomépromazine	Nozinan
6549 R.P.	alimémazine	Théralène
6710 R.P.		
6140 R.P.	prochlorpémazine / prochlorpérazine	Témentil
7843 R.P.	thiopropérazine	Majeptil
	perphénazine	Trilifan
	fluphénazine	Moditen
G.S. 95	thiéthylpérazine	Torécan
	thioridazine	Melleril
3276 R.P.	prométhazine	Phénergan
	fluopromazine	Vesprin
	trifluopérazine	Terfluzine
S.C. 9387	pipamazine	Nausidol
	thiopropazate	Dartal

ETUDE GENERALE DES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

Le chef de file de ces dérivés est représenté par la CHLORPROMAZINE mise au point en 1950. Les recherches principales et les travaux les plus importants ont concerné l'aspect psycho-pharmacologique (et les propriétés thérapeutiques qui en découlent) de ces substances, qui ont été et sont surtout utilisées en psychiatrie.

Ce sont des substances appartenant au groupe important des neuroleptiques (DELAY, 1955-1962), « groupe caractérisé par son action psychosédative très puissante et son efficacité à l'égard de bon nombre de psychoses majeures, effets qui semblent liés à une action sous-corticale dominante objectivée par les modifications végétatives, psychomotrices et extra-pyramidales produites par ces médicaments ». C'est en étudiant toutes sortes de dérivés obtenus par modifications de structure, dans le but d'exalter les propriétés sédatives de la prométhazine, que l'on a obtenu et mis au point la chlorpromazine. On avait, en effet, remarqué que la prométhazine, dérivé de la phénothiazine à action antihistaminique très puissante, possédait une action sédative provoquant la somnolence du sujet.

L'emploi de la chlorpromazine en thérapeutique a été très rapidement répandu, dans le domaine psychiatrique notamment où des succès importants furent enregistrés. On attribuait aux propriétés sédatives le fondement même de l'activité thérapeutique.

Par ailleurs, c'est en 1953 que COURVOISIER et coll. ont rapporté que la chlorpromazine prévenait l'effet émétisant de l'apomorphine chez le chien, et ceci de façon tout à fait remarquable. Dès cette date, de nombreux auteurs français et étrangers ont utilisé la chlorpromazine pour son action antiémétisante : vomissements du nourrisson et de l'enfant, vomissements périodiques avec acétonémie, vomissements gravidiques, vomissements en médecine générale et en anesthésiologie, etc. Rapidement cependant furent signalés des incidents dus aux propriétés pharmacologiques du produit, et des accidents neurologiques en rapport avec son activité neuroleptique.

En 1956, apparut le premier dérivé de la phénothiazine à chaîne latérale pipérazinée : la PROCHLORPÉRAZINE (6140 R.P. ou TÉMENTIL). Le produit fut d'abord utilisé pour ses propriétés fortement antiémétisantes jusqu'au jour où l'on constata l'apparition très rapide, dès les premières heures du traitement, de troubles à type de crises excito-motrices et dyskinétiques. Ces troubles étaient survenus chez des militaires que l'on avait prémédiqués contre le mal de mer, lors d'un exercice de débarquement par mer agitée. Tous ces troubles disparaissaient très rapidement et spontanément. La prochlorpérazine fut alors étudiée par BROUSSOLLE en thérapeutique psychiatrique. En effet, l'on pensait que, peut-être, cette phénothiazine avait démasqué, chez les sujets atteints de ces troubles excito-moteurs et dyskinétiques, des structures hystériques sous-jacentes. Ce produit se révéla très actif, notamment dans le traitement des schizophrénies, beaucoup plus actif que la chlorpromazine, mais sans entraîner d'effet sédatif. Dès lors, dans certaines utilisations psychiatriques, l'effet sédatif fut considéré comme gênant, car entraînant de l'asthénie et de la somnolence chez les malades.

De l'apparition de la chlorpromazine jusqu'à celle du premier dérivé pipéraziné, de nombreux dérivés furent mis au point, parmi lesquels :

— lévomépromazine ou NOZINAN
— acépromazine » PLÉGICIL
— alimémazine » THÉRALÈNE
— méthopromazine » MOPAZINE
— fluopromazine » VESPRIN
etc.

Ensuite, à partir de la prochlorpémazine, on mit au point toutes sortes de dérivés phénothiaziniques pipérazinés et apparentés :

— perphénazine ou TRILIFAN
— fluphénazine » MODITEN
— thiopropérazine » MAJEPTIL
— trifluopérazine » TERFLUZINE
— thiéthylpérazine » TORÉCAN
— pipamazine » NAUSIDOL
etc.

dérivés dont l'action antiémétisante s'est révélée beaucoup plus puissante que celle des dérivés du type chlorpromazine.

Par ailleurs, les propriétés neuro-végétatives et hypothermisantes de la chlorpromazine et de ses dérivés furent utilisés en hibernation et dans les « cocktails lytiques ».

Nous nous proposons, après ce qu'on peut considérer comme un bref rappel historique, de faire une étude comparative rapide des propriétés pharmacologiques essentielles des dérivés phénothiaziniques, en se référant aux propriétés de la chlorpromazine que nous allons exposer succinctement.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA CHLORPROMAZINE

Nous allons résumer ici les propriétés essentielles de la chlorpromazine, telles qu'elles ont été décrites en 1953 dans l'important travail de Courvoisier et coll. (1953) :

1) Toxicité aigue :

DL 50 en mg/kg chez la souris :
— en I.V. : 50 ;
— *per os* : 400.

L'intoxication aiguë expérimentale entraîne des troubles locomoteurs et des convulsions suivis d'hypotonie et d'hypothermie. La mort survient par arrêt respiratoire.

2) Toxicité chronique :

Une dose de 20 mg/kg/j de 4560 R.P. en S.C. ou *per os* n'entraîne pas de mortalité chez le chien.

— Du point de vue biologique : hyperglycémie légère.

— Du point de vue anatomo-pathologique : au niveau du rein, on note une légère dilatation des tubes contournés et des glomérules. Chez quelques chiens, dans les poumons, on note un épaississement de la trame, avec quelques foyers d'atélectasie. Les autres organes examinés (pancréas, surrénales, rate, testicules, vessie, foie) sont normaux.

3) Action sur le système nerveux autonome :

— *Parasympathique* : la chlorpromazine est légèrement parasympathicolytique. Elle s'oppose à l'arrêt cardiaque obtenu par stimulation du bout périphérique du vague. Elle diminue légèrement l'hypotension provoquée, chez le chien, par des injections intra-veineuses d'acétylcholine.

— *Sympathique :* le 4560 R.P. a une action antiadrénaline. Cette action se manifeste sur l'effet hypertenseur de l'adrénaline que, selon les doses, elle diminue, annule ou inverse. En ce qui concerne l'effet sur l'H.T.A. de la nor-adrénaline, les résultats sont beaucoup moins marqués, car le 4560 R.P. ne fait que diminuer légèrement l'H.T.A. produite.

Cette action antiadrénaline se manifeste également dans d'autres domaines : le 4560 R.P. s'oppose à la toxicité aiguë de l'adrénaline ainsi qu'à la vasoconstriction locale qu'elle produit. Ce produit est aussi efficace que l'ergotamine sur l'effet excito-moteur provoqué par l'adrénaline sur l'utérus isolé de lapine en anœstrus.

— *Action antispasmodique :* elle est assez faible. Inférieure à celle de l'atropine en ce qui concerne l'antagonisme vis-à-vis des effets moteurs de l'acétylcholine sur l'intestin isolé de lapin, son action est voisine de celle de la papavérine en ce qui concerne les spasmes provoqués par le chlorure de baryum sur l'intestin isolé.

4) Action sur l'appareil cardio-vasculaire :

— *Action sur la tension artérielle :* à dose moyenne, son effet est minime ou transitoire sur la pression artérielle du chien chloralosé.

— *Action sur le cœur et l'électrocardiogramme :* on ne constate aucune action chronotrope ou inotrope sur l'oreillette de lapin ou sur le cœur de grenouille. Aux doses sub-toxiques, on constate à l'E.C.G. du lapin, un allongement de PR et un élargissement de QRS, mais pas de troubles du rythme.

— *Action vasomotrice propre :* le 4560 R.P. entraîne une vasodilatation périphérique d'activité relativement faible.

5) Action antiphlogistique :

Elle se manifeste aussi bien contre l'action œdématogène de l'ovalbumine que contre celle du sulfate de dextrane.

6) Action antihistaminique :

Elle est faible, 100 fois moindre que celle du phénergan.

7) Action sur le système nerveux central :

— *Actions hypnotique et sédative propres :* prolongation de la narcose à l'éther et à l'hexobarbital.

— *Action potentialisatrice* pour les hypnotiques, les analgésiques, l'alcool.

— *Action anticonvulsivante :* la chlorpromazine s'oppose à l'action convulsivante de la coramine et de la nicotine.

8) Action antichoc :

— *Action hypothermisante et antipyrétique* très importante.

9) Action antiémétique remarquable.

C'est Baruk et coll. (1955) qui démontrèrent, un peu plus tard, l'action catatonigène expérimentale, dans la série animale, de la chlorpromazine : chez le singe, pour des doses importantes (6, 9 et 12 fois la dose usuelle), on obtient une catatonie expérimentale avec attitude de « penseur de Rodin », catalepsie, négativisme.

Les autres dérivés phénothiaziniques ont des propriétés pharmacologiques voisines, mais plus ou moins modifiées, exaltées ou diminuées, voire quasiment supprimées, en fonction de modifications structurales.

ETUDE COMPARATIVE DES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

1) Toxicité aigue :

En ce qui concerne la toxicité aiguë expérimentale, les autres dérivés ont une activité comparable à celle de la chlorpromazine par voie veineuse. *Per os,* la toxicité généralement est moindre, la DL 50 en mg/kg chez la souris étant aux alentours de 1,5 à 2 fois celle de la chlorpromazine pour les dérivés les plus récents. Pour les dérivés voisins chimiquement de la chlorpromazine, il y a peu de différence.

2) Toxicité chronique :

La toxicité chronique expérimentale chez l'animal est quasiment nulle avec tous les dérivés. On n'observe pratiquement jamais de lésions anatomo-pathologiques des principaux organes.

En ce qui concerne la toxicité chronique éventuelle dans l'application thérapeutique humaine, il nous paraît intéressant de signaler les résultats rapportés par les auteurs lyonnais (Pellerat et coll., 1960) lors des *Entretiens Franco-Allemands de Thérapeutique Psychiatrique,* en novembre 1960, à l'Hôpital du Vinatier, à Lyon. Ces auteurs ont effectué des examens biologiques nombreux (glycémie, urée, cholestérol, phosphatases alcalines, prothrombine, numération globulaire et formule leucocytaire ; recherche du sucre, de l'albumine, des pigments et sels biliaires dans les urines) chez des malades traités, au long cours, par des doses importantes de dérivés phénothiaziniques, traitement institué pour des troubles psychiatriques. Tous les chiffres trouvés sont normaux. Tout au plus note-t-on une augmentation fréquente du taux de prothrombine de 100 à 120 %. Au point de vue hématologique, la tolérance est excellente, et les auteurs n'ont jamais constaté de leucopénie inquiétante ou durable. Parfois, on constate l'existence d'une éosinophilie modérée, sans qu'il existe parallèlement de signes cliniques d'allergie. Cette éosinophilie se normalise spontanément.

En conclusion, les auteurs n'ont trouvé « aucune modification valable susceptible de mettre en évidence une altération organique liée à la toxicité de ces produits ».

Cette étude portait sur 140 malades dont 60 avaient reçu des doses totales de chlorpromazine variant de 138 à 900 g pour des périodes de traitement comprises entre 677 et 1.246 jours ; 60 avaient reçu chlorpromazine, lévomépromazine et prochlorpérazine à des doses totales variant de 200 à 500 g, et pour une durée de traitement de 826 à 1.408 jours ; enfin les 20 derniers avaient été examinés après plusieurs mois de traitement à la thiopropérazine.

CLASSIFICATION

Courvoisier et Lambert (1957, 1960 et 1962) ont proposé une classification des dérivés de la phénothiazine fonction :

a) *de leurs propriétés cliniques :* efficacité thérapeutique d'une part, effets secondaires et particulièrement syndromes extra-pyramidaux d'autre part ;

b) *de leurs propriétés pharmacologiques.*

On peut ainsi distinguer trois groupes :

1) *Les dérivés à prédominance sédative et dépressive :* le 7044 R.P. ou lévomépromazine en est le type. Il est plus sédatif que dépresseur. Le 1522 C.B. ou acépromazine, à l'inverse, est plus dépresseur que sédatif.
Ce sont des neuroleptiques très sédatifs, peu cataleptisants et antihistaminiques.

2) *Les dérivés à action polyvalente :* ce sont des produits sédatifs et antipsychotiques. Le 4560 R.P. ou chlorpromazine en est le type. Le 4632 R.P. ou méthopromazine a des effets pharmacologiques superposables. Le 6549 R.P. ou alimémazine est légèrement moins actif, mais a une absente totale d'effets cataleptiques.

3) *Les dérivés antiémétiques et catatoniques :* le type en est le 7843 R.P. ou thiopropérazine, quasi dépourvu d'action sédative et dépressive. Il possède une activité antiapomorphine expérimentale (*per os*) égale à 300 fois celle de la chlorpromazine, tandis que son activité catatonique est égale à 50 fois celle de la chlorpromazine. Le 6140 R.P. ou prochlorpémazine est légèrement plus sédatif et dépresseur que le 7843 R.P. Il est 4 fois plus antiémétique et 4 fois plus catatonisant que le 4560 R.P.

Enfin, le 6710 R.P. se rapproche du 7843 R.P. par son absence d'effet sédatif dépresseur. Son activité antiémétique, en revanche, est égale à celle du 6140 R.P. et son action catatonique la moitié de celle du 6140 R.P.

De cette étude, il ressort qu'on ne peut pas parler de parallélisme entre activité antiapomorphine et catatonisante.

Dans ce groupe, figurent aussi la trifluopérazine, la perphénazine et la fluphénazine.

Activités en % par rapport à celles du 4560 R.P.
pris comme références (*per os*) (*d'après* COURVOISIER et coll., modifié)

	Action			
	sédative	*dépressive*	*antiapomorphine*	*cataleptisante*
4560 R.P.	100	100	100	100
7044 R.P.	400	250	180	40
1522 C.B.	150	200	200	80
4632 R.P.	90	90	90	70
6549 R.P.	70	80	35	< à 1
3276 R.P.	30	30	12	25
6140 R.P.	10	25	400	400
6710 R.P. ...	10	< à 5	400	200
7843 R.P. ...	10	< à 1	30.000	5.000

En reprenant cette classification, on peut considérer qu'en allant du 7044 R.P. au 7843 R.P., on observe :

— *une diminution des symptômes généraux :* somnolence, asthénie psychique, asthénie physique ;

— *une diminution des manifestations neurovégétatives :* hypotension orthostatique, lipothymies ;

ces troubles, d'ailleurs, s'annulent pratiquement avec la thiopropérazine.

— *L'obésité,* observée avec la lévomépromazine et la chlorpromazine notamment, s'atténue avec la prochlorpérazine. En revanche, la galactorrhée est plus fréquente avec les dérivés du groupe 3 (57 % des cas traités).

— *L'action sédative centrale* est très forte avec la lévomépromazine et va en diminuant avec les autres dérivés jusqu'à s'annuler quasiment avec la thiopropérazine.

— *Les propriétés cataleptisantes* qui sont assez peu marquées avec les dérivés du type lévomépromazine, dont l'action est inférieure à celle de la chlorpromazine, augmentent brusquement avec les dérivés pipérazinés.

— *L'intensité de l'action antiapomorphine* suit, en gros, la même évolution.

Les dérivés du groupe pipérazinique ont une action thérapeutique et neurologique plus rapide.

Enfin, *du point de vue psychiatrique :*

— *les dérivés du type lévomépromazine* ont une action essentiellement sédative sur l'anxiété, l'agitation, la vigilance ;

— *les dérivés pipérazinés et surtout la thiopropérazine* ont une action essentiellement « antipsychotique », réduisant ou suspendant les phénomènes dissociatifs, certains troubles psychosensoriels, les syndromes maniaques, etc.

Tout ceci peut être résumé en empruntant le tableau de LAMBERT et coll. (1957, 1960, 1962) en notant que le Largactil et les dérivés très voisins se situent en position intermédiaire.

TYPE LÉVOMÉPROMAZINE et dérivés situés à gauche	TYPE THIOPROPÉRAZINE et dérivés situés à droite
INDICATIONS THERAPEUTIQUES PREFERENTIELLES	
Anxiété	Syndromes schizophréniques
Agitation	Syndromes maniaques
Certains syndromes mélancoliques et dépressifs	Syndromes hallucinatoires auditifs
EFFETS SECONDAIRES	
Somnolence	Peu de somnolence
Asthénie	
Hypotension	Peu d'hypotension
Pas de crises excito-motrices	Crises excito-motrices fréquentes
Parkinson thérapeutique :	Parkinson thérapeutique :
— peu fréquent	— très fréquent
— peu marqué	— très marqué
— long à apparaître	— apparaissant rapidement
Réflectivité ostéo-tendineuse affaiblie	Réflectivité ostéo-tendineuse accrue
AUTRES CARACTERISTIQUES CLINIQUES	
Cures longues	Cures courtes ou discontinues
Prise d'embonpoint	Pas d'embonpoint
Galactorrhée moins fréquente	Galactorrhée plus fréquente
Bonne action apaisante sur les psychoses expérimentales (L.S.D. 25)	Pas d'action sur les psychoses expérimentales
Action antalgique	Action intéressante dans les chorées

CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES ESSENTIELLES

Action sédative centrale
Cinétique d'action courte

Action cataleptisante
Cinétique d'action longue

CARACTERISTIQUES CHIMIQUES

Chaîne latérale alipathique ramifiée

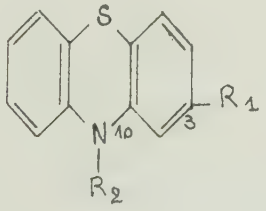
Chaîne latérale alipathique à noyau pipérazinyl terminal

RELATIONS STRUCTURE - ACTIVITE

Nous avons rappelé plus haut comment, partant de la prométhazine et cherchant à exalter, par modification structurale, ses propriétés sédatives, on avait abouti à la chlorpromazine. Il s'agit là d'une technique d'étude très répandue dans la recherche pharmacologique, le but étant d'exalter les propriétés intéressantes en thérapeutique, tout en diminuant les effets secondaires gênants ou nuisibles.

Nous allons essayer de mettre en évidence, maintenant, quelques relations qui peuvent exister entre structure et activité dans toute la série des principaux dérivés de la phénothiazine. Nous avons déjà approché du sujet en faisant allusion, à plusieurs reprises, aux propriétés originales, tant sur le plan expérimental que sur le plan thérapeutique, des dérivés phénothiaziniques récents (prochlorpérazine et thiopropérazine).

Tous les dérivés proviennent du noyau de la phénothiazine par substitution sur le carbone 3 de radicaux divers et sur l'azote en position 10 d'une chaîne latérale, de nature variable, plus ou moins complexe.



Dans la phénothiazine, R1 = R2 = H.

On peut, avec Hippius (1960), faire une classification, dépendant cette fois de la structure chimique. Cette classification comprend quatre groupes :

— Le groupe I : dérivés à chaîne latérale alipathique ramifiée :

	R_2	R_1
Alimémazine	$-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-N(CH_3)_2$	H
Lévomépromazine	— id. — (forme lévogyre)	$O-CH_3$

— Le groupe II : dérivés à chaîne latérale alipathique non ramifiée :

Chlorpromazine	$-[CH_2]_3-N-(CH_3)_2$	Cl
Méthopromazine	— id. —	$O-CH_3$
Acépromazine	— id. —	$-CO-CH_3$

— Le groupe III : dérivés à chaîne latérale alipathique non ramifiée. à noyau pipérazinyl terminal :

Prochlorpérazine	$-[CH_2]_3-N$ $N-CH_3$	$-Cl$
Trifluopérazine	— id. —	$-CF_3$
Thiopropérazine	— id. —	$-SO_2-N<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$
Perphénazine	$-[CH_2]_3-N$ $N-CH_2-CH_2OH$	$-Cl$
Fluphénazine	— id. —	$-CF_3$
6710 R.P.	$-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-N$ $N-CH_3$	$-Cl$

— Le groupe IV : dérivés pipéridylés de la phénothiazine :

	R_2	R_1
Thioridazine	$-[CH_2]_2-CH$	$-SCH_3$
Mépazine	$-CH_2-$ $N-CH_3$	H
Pipamazine	$-[CH_2]_3-N$ $CONH_2$	Cl

Les groupes I, II et III correspondent assez bien aux groupes de la classification faite par Courvoisier et coll., en fonction des propriétés cliniques et pharmacologiques, et que nous avons rapportée plus haut. A cette différence près, toutefois, que l'alimémazine (groupe I, de Hippius) appartient au groupe 2 de la classification de Courvoisier et que l'acépromazine (groupe II de Hippius) appartient au groupe 1 de cette même classification.

Enfin, nous voyons qu'il existe également un quatrième groupe, le groupe des dérivés à chaîne latérale pipéridine. Ces dérivés ont des activités très différentes et n'ont guère qu'une parenté structurale. Toutefois, ils ont en commun le fait de n'entraîner pratiquement jamais de symptômes extra-pyramidaux moteurs. La thioridazine (Melleril) a peu d'action sur le système neurovégétatif, n'entraînant pas, en particulier, d'hypotension orthostatique. Son action principale est une activité anxiolytique sélective. Elle n'a pratiquement pas d'effet antiémétique, et même, elle entraîne parfois des effets secondaires à type de nausée, vertiges et vomissements. La pipamazine (Nausidol) a peu d'effet sédatif. En revanche, elle possède une bonne action antiémétisante, notamment dans la prévention des vomissements post-anesthésiques. Chez le chien, la pipamazine est 25 fois plus active, comme antiémétique, que la chlorpromazine.

Archer et coll. (1962) ont proposé une autre classification en fonction de la structure chimique des dérivés de la phénothiazine. Cette classification est assez complexe et dépend plus du radical substitué en position 3 sur le noyau de phénothiazine, que de la chaîne latérale en position 10.

Selon BHARGAVA et coll. (1963), dans une étude portant sur 11 antiémétiques dérivés de la phénothiazine, une chaîne aminoalkyl attachée à l'atome d'azote du noyau de la phénothiazine est indispensable pour qu'on ait une activité antiémétique. Dans tous les composés étudiés, il y a trois atomes de carbone interposés entre l'atome d'azote terminal et l'atome d'azote du cycle phénothiazine.

Les dérivés pipéraziniques ont une activité antiémétique plus grande que les autres.

La substitution dans le noyau de la phénothiazine à l'atome d'hydrogène en position 3 (R1) de radicaux possédant une électronégativité croissante, augmente le pouvoir antiémétique dans le même ordre de grandeur. Ceci est mis en évidence par les résultats obtenus avec les dérivés pipéraziniques suivants classés par ordre d'activité :

Prochlorpérazine ..... $R_1 = Cl$
Trifluopérazine ..... $R_1 = CF_3$
Thiopropérazine ..... $R_1 = SO_2 - N(CH_3)_2$

Il semblerait que la substitution diméthyl-sulfonyl en position 3 soit particulièrement favorable à l'activité antiémétique :

Action antiémétisante comparée
vis-à-vis d'une injection I.V. d'apomorphine

	D.P. 50 (*mg/kg*) (30 mn avant le test)	Efficacité relative
Chlorpromazine	2,10	1,0
Prochlorpérazine	1,00	2,1
Trifluopérazine	0,12	17,5
Thiopropérazine	0,007	300,0

Selon REYNTJENS et coll. (1962), l'activité cataleptisante est plus prononcée pour les substances pipérazinées :

	R_2	R_1	Catalepsie DE 50 rats (*mg/kg/S.C.*)
Chlorpromazine ...	$[CH_2]_3 - N < CH_3, CH_3$	— Cl	5
Perphénazine	$[CH_2]_3 - N$ $N - CH_2 - CH_2OH$	— Cl	1
Trifluopromazine ..	$[CH_2]_3 - N < CH_3, CH_3$	— CF_3	25
Fluphénazine	$[CH_2]_3 - N$ $N - CH_2 - CH_2OH$	— CF_3	5

Le groupe méthyl substitué sur le deuxième carbone de la chaîne propylique semble apporter une action sédative et diminuer le pouvoir cataleptisant. Tandis que l'adjonction de la chaîne pipérazinée paraît diminuer les effets vasculaires qui accompagnent cette action sédative.

Après cette rapide étude comparative des propriétés générales des dérivés de la phénothiazine, il nous faut revenir sur ce qui nous intéresse plus particulièrement, *l'action antiémétique importante de ces dérivés.*

L'ACTION ANTIEMETIQUE DES PHENOTHIAZINES

Il nous paraît utile, tout d'abord, de schématiser les mécanismes des vomissements et d'en rappeler les causes principales.

Le vomissement est un acte réflexe complexe qui peut survenir dans un nombre considérable de circonstances. Son mécanisme comporte :

1) *Des stimuli déclenchants :* à points de départ variés, siégeant dans des territoires divers : région vélopalatine, paroi postérieure du pharynx, estomac, duodénum, intestin grêle, côlon, voies biliaires, pancréas, péritoine, appareil vestibulaire, ainsi que de certaines artères (aorte et coronaires en particulier); stimuli psychiques, etc.

2) *Des voies centripètes :* nerfs vague, glosso-pharyngien, vestibulaire, etc.

3) *Un centre coordinateur du vomissement* que l'on situe dans la partie latérale de la formation réticulaire du bulbe. Ce centre reçoit des impulsions périphériques, mais il reçoit également des impulsions du *centre chimio-sensible du déclenchement du vomissement* (chemo-sensitive Trigger Zone), situé sur le plancher du quatrième ventricule (*area postrema*) et qui comporte des chémorécepteurs. Ce centre du déclenchement du vomissement est, lui-même, mis en jeu par l'action sur ses chémorécepteurs de modifications humorales. Ces modifications humorales ont une double origine possible :
   — *soit une origine médicamenteuse* (agents émétisants centraux) : morphine, apomorphine, émétine, anesthésiques, etc. ;
   — *soit une origine métabolique pathologique :* hyperazotémie, acétonémie.

4) *Des voies centrifuges* empruntant le vague et le nerf phrénique.

Le centre bulbaire du vomissement est situé à côté des autres centres végétatifs. Lors de sa mise en jeu, les centres végétatifs de voisinage peuvent être également stimulés : modifications tensionnelles, modifications du pouls et de la respiration.

Outre les causes humorales déjà citées, il existe donc de multiples causes de nausées ou de vomissements :

— *des affections médullaires ou cérébro-méningées ;*

— *des stimuli psycho-sensoriels :* goûts et odeurs désagréables, spectacles répugnants, troubles labyrinthiques ;

— *des atteintes viscérales abdominales,* notamment irritation péritonéale, ou irritation du tractus gastro-intestinal par des médicaments (agents émétisants périphériques), des produits toxiques, des tumeurs, des ulcères et des atteintes parasitaires ;

— enfin, d'autres affections : infarctus du myocarde, anévrisme disséquant de l'aorte.

Tous ces stimuli périphériques parviennent finalement au centre du vomissement par l'intermédiaire de l'hypothalamus.

MECANISME DE L'ACTION ANTIEMETIQUE

L'action antiapomorphine semble, d'après Glaviano et Wang (1955), se produire par un double mécanisme :

— *à des posologies modérées,* la chlorpromazine agit en bloquant les chémorécepteurs sensibles à l'apomorphine, dans la zone du déclenchement des vomissements. Il s'agirait d'un phénomène d'inhibition compétitive ;

— *à des doses plus élevées,* la chlorpromazine agirait par dépression directe du centre bulbaire du vomissement.

Il est probable que les autres dérivés de la phénothiazine agissent également de cette manière sur la « Trigger Zone » et sur le centre du vomissement, expliquant ainsi les résultats thérapeutiques obtenus dans des vomissements d'étiologies très diverses.

Les comparaisons expérimentales (Courvoisier et coll., 1957-1960) ont été rapportées plus haut. Elles montrent, rappelons-le, en ce qui concerne l'action antiémétique par rapport à la chlorpromazine (essais *per os*) :

1) *Que la méthopromazine, l'alimémazine et la promazine* sont moins actives, nettement surtout pour les deux dernières.

2) *Que la lévomépromazine et l'acépromazine* sont respectivement 1,8 et 2 fois plus actives.

3) *Que les dérivés pipérazinés sont beaucoup plus actifs :*

— prochlorpérazine
— thiéthylpérazine
— 6710 R.P.
} 4 fois plus actives

— et surtout *la thiopropérazine : 300 fois plus active.*

4) Enfin, un des dérivés pipéridinés, la pipamazine, a une activité 25 fois plus grande (DENSON et coll., 1961).

Cette grande efficacité expérimentale est retrouvée par BARGHAVA et coll. (1963) dont les chiffres sont :

	D.P. 50 (*mg/kg/S.C.*)	Efficacité relative
Chlorpromazine	2,10	1,0
Prochlorpérazine	1,00	2,1
Trifluopérazine	0,12	17,5
Perphénazine	0,013	161,0
Thiopropérazine	0,007	300,0

(Administration du produit chez le chien par voie S.C. et 30 mn avant le test.)

Pour ROSENKILDE et coll. (1957) :

	D.P. 50 (*microg/kg/I.V.*)	Efficacité relative
Chlorpromazine	78,1	1
Prochlorpérazine	25,2	3,0
Perphénazine	3,2	24,2

Ces quelques résultats expérimentaux concordent tous pour affirmer la supériorité antiémétique des dérivés à chaîne pipérazinée. Les résultats en thérapeutique humaine confirment ces données expérimentales : les dérivés récents semblent plus régulièrement efficaces et à des doses en mg/kg inférieures à celles de la chlorpromazine, comme nous allons le voir maintenant :

RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS DANS LES VOMISSEMENTS AVEC LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

Les dérivés de la phénothiazine utilisés comme antiémétiques ont donné lieu à de très nombreuses publications françaises et étrangères. Nous allons essayer d'établir quelques comparaisons, en rapportant des résultats choisis parmi les plus intéressants et les plus significatifs.

Nous l'avons déjà vu plus haut, les causes des vomissements sont multiples. Il est bien évident que des résultats très variables sont enregistrés selon l'étiologie. En effet, certains vomissements tendent à s'arrêter spontanément, la thérapeutique ne faisant, dans ces cas, que raccourcir l'évolution et qu'apporter un soulagement plus rapide. C'est le cas, par exemple, des vomissements de la période de début des hépatites virales ou des vomissements post-opératoires. Dans d'autres circonstances, les vomissements sont également temporaires, contemporains d'un traitement émétisant, et ils s'arrêtent spontanément, le plus souvent, à l'arrêt de ce traitement émétisant. Dans ces cas là, l'intérêt des antiémétisants est de pouvoir poursuivre le traitement responsables des troubles : c'est le cas, par exemple, de la thérapeutique digitalique et de la chimiothérapie antinéoplasique par les moutardes azotées. La thérapeutique antiémétisante peut, alors, agir à titre préventif. Dans les cas graves tels que l'azotémie terminale, ou les affections néoplasiques dans leur évolution ultime, les vomissements ne font que détériorer l'état général déjà mauvais, accroître les souffrances et aggraver l'anxiété du malade : la thérapeutique antiémétisante sera, dans ces cas, un appoint important du traitement palliatif destiné à soulager le malade. Mais c'est dans ces cas là également, que les vomissements risquent le plus d'être rebelles à la thérapeutique qui, bien souvent, devra être poursuivie longtemps et à posologie élevée.

A) VOMISSEMENTS DANS LES INTOLERANCES MEDICAMENTEUSES

Dans la plupart des cas, on pourra administrer le dérivé de la phénothiazine à titre préventif et, le plus souvent, par la voie buccale. Les indications les plus fréquentes sont les intolérances aux digitaliques, aux moutardes azotées et aux antibiotiques.

- *Chlorpromazine :*

Administration *per os*, à la dose moyenne de 25 à 50 mg par jour. En cas de vomissements sévères déjà déclenchés, la première administration peut être faite par voie intra-musculaire, à la dose de 25 à 50 mg également.

Les effets secondaires, selon Moyer et coll., surviennent dans 47 % des cas. Il s'agit essentiellement de somnolence, asthénie et vertiges. On rencontre également de la sécheresse de la bouche (19 % des cas), une chute de la T.A. (dans 12 % des cas) et une tachycardie (14 % des cas).

Les résultats observés par MOYER et coll. sont les suivants :

	Bons ou excellents	
— Digitaline	6/6	88 %
— Moutardes azotées	32/38	
— Antibiotiques	10/10	

Ces résultats sont excellents, mais il faut noter la très grande fréquence des effets secondaires gênants.

• *Prochlorpérazine :*

Les voies rectales et buccales sont les plus employées. Les posologies quotidiennes varient de 10 à 40 mg *per os* et de 10 à 20 mg par voie rectale.

A ces posologies modérées, on n'observe pratiquement pas d'effets secondaires gênants.

Nous donnons ci-après deux séries de résultats enregistrés :

CONNER et coll. (1957), dans 27 cas d'intolérances médicamenteuses diverses et non détaillées dans la publication, observent 23/27 bons ou excellents résultats (*soit 85 % des cas*) et ceci avec des posologies orales de 20 mg par jour en 4 prises dans 22 cas et de 40 mg par jour également en 4 prises dans 5 cas.

BELLERO (1959), sur un groupe de 16 malades présentant une intolérance aux digitaliques administrés par voie veineuse ou par voie buccale avec nausées et vomissements, obtient les résultats suivants :

— Bons	10/16 (62,5 %)
— Discrets	5/16
— Nuls	1/16

Dans 8 cas, la prochlorpérazine fut administrée *per os*, dans 5 cas par voie rectale, et dans 3 cas de façon combinée.

• *Thiopropérazine :*

A titre prophylactique, on l'administre *per os* à une posologie de 0,5 à 1 mg toutes les six heures. L'effet dure quatre heures environ. En cas de vomissements sévères, on commence par une injection intra-musculaire de 1 mg, suivie de 0,5 mg en I.M. environ une heure après si l'on n'a pas observé de soulagement. Ensuite, relais par la voie buccale.

A ces posologies modérées, on n'observe que rarement des effets secondaires gênants.

Wilson et coll. (1959) rapportent les résultats suivants :

	Bons ou excellents	
— Intolérances diverses	6/7	87 %
— Chimiothérapie		
— Antinéoplasique	21/24	

Pour David et coll. (1960) :

— Digitaline	3/3
— Moutardes azotées	5/6

• *Trifluopérazine :*

Steinberg (1960) administre la trifluopérazine par voie intraveineuse, dans une perfusion continue de cinq à huit heures : 4 mg sont administrés par intra-veineuse directe et 10 mg sont mis dans le flacon de perfusion de 500 ml.

Les effets secondaires : hypotension légère (chute de 20 mm Hg) dans 55 % des cas et somnolence chez tous les sujets.

Les résultats observés sont les suivants :

	Bons ou excellents	
— Moutardes azotées	11/12	94 %
— Digitaline	5/5	

• *Perphénazine :*

Administrée à titre préventif à la dose de 16 à 24 mg par jour, *per os*, et en 4 prises.

Les effets secondaires s'observent dans 20 % des cas ; il s'agit essentiellement d'asthénie, de somnolence, de tremblements et de vertiges.

Meyer (1959) obtient dans les cas d'intolérances médicamenteuses, 10/10 bons résultats (intolérances diverses non détaillées dans la publication).

• *Fluopromazine :*

Blake et coll. (1960) ont utilisé la fluopromazine chez 29 malades hospitalisés, traités par moutarde azotée (méchlorethamide) en perfusion intra-veineuse, pour des cancers variés.

La posologie était de 25 mg *per os* et par jour. Toutefois, chez 7 de ces malades, un traitement complémentaire de 10 mg en I.M. fut ajouté. La durée du traitement fut de quatre à sept jours.

Les effets secondaires observés furent les suivants : anxiété et fourmillements de la langue.

Les résultats obtenus furent assez satisfaisants :

— Excellents ..... 18/29 (62 %)
— Partiels 11/29

Dans l'ensemble, donc, en cas d'intolérance médicamenteuse, où la thérapeutique antiémétisante est le plus habituellement administrée à titre prophylactique, les résultats sont excellents.

C'est avec la prochlorpérazine et la thiopropérazine qu'on observe le moins d'effets secondaires. Dans les résultats que nous venons de rapporter, il n'existe notamment aucun cas de phénomènes extrapyramidaux, les posologies utilisées à titre prophylactique pour les intolérances médicamenteuses étant très modérées.

B) VOMISSEMENTS AZOTEMIQUES

Dans les grandes azotémies, les nausées et les vomissements sont des symptômes extrêmement pénibles et angoissants pour le malade. D'autre part, ces vomissements, souvent importants, aggravent un équilibre hydroélectrolytique déjà fortement perturbé habituellement.

Dans la plupart des cas, il faut, tout au moins en début de traitement, utiliser la voie rectale ou la voie intra-musculaire pour administrer le médicament. En effet, lorsqu'on est amené à utiliser une thérapeutique antiémétisante, les malades présentent souvent des vomissements incessants interdisant tout apport par voie buccale.

- *Chlorpromazine :*

La chlorpromazine est utilisée à une posologie de 25 à 100 mg en intra-musculaire. Le soulagement survient, habituellement, en une à deux heures. Ensuite, on peut essayer le relais par la voie buccale, à raison de 10 à 50 mg toutes les quatre ou six heures selon l'importance des vomissements.

Sur un *groupe de 15 malades,* Schreiner et coll. (1955) obtiennent *15 bons résultats,* mais au prix d'une somnolence très importante dans au moins 50 % des cas.

Des résultats analogues sont rapportés par Friend et coll. (1954) avec *13 succès sur 14 cas traités.* Parallèlement, ces auteurs signalent un soulagement fréquent du prurit.

- *Prochlorpérazine :*

Avec la prochlorpérazine, on constate que, comme avec la chlorpromazine, il faut parfois employer d'assez fortes doses pour obtenir

une action efficace. Là aussi, la voie d'administration dépend de la sévérité des vomissements. Mais il paraît, le plus souvent, préférable d'administrer le traitement d'attaque par voie intra-musculaire ou rectale. La posologie varie de 40 à 200 mg par jour en 4 ou 6 prises. Les effets secondaires sont surtout représentés par une légère somnolence.

Friend et coll. (1957) obtiennent 6/7 bons ou excellents résultats.

Pour Conner et coll. (1957) qui utilisent de faibles posologies et par voie buccale, les résultats sont moins satisfaisants :

— Bons 4/10
— Nuls 6/10

Mais il faut noter que ces deux séries de résultats portent sur un trop petit nombre de cas pour avoir une valeur statistiquement significative.

• *Thiopropérazine :*

Il en est de même avec les résultats ci-après obtenus par Wilson (1959) avec la thiopropérazine : 2/3 bons résultats, à la posologie de 0,50 mg en intra-musculaire toutes les six heures.

• *Autres dérivés de la phénothiazine :*

Nous n'avons également que quelques résultats portant sur un petit nombre de malades. Ainsi, avec la *perphénazine*, Meyer (1959) rapporte 6 succès sur 6 cas traités, avec une posologie de 5 mg en intra-musculaire, une à plusieurs fois par jour. Avec la thiéthylpérazine, à raison de 3 suppositoires à 6,5 mg par jour, Pasquale et coll. (1961) rapportent 3 résultats excellents sur 3 cas traités.

Nous voyons que, dans l'ensemble, les cas traités ont été trop peu nombreux pour que les résultats enregistrés aient une valeur statistiquement significative ; exception faite, toutefois, des cas traités par la chlorpromazine où les résultats sont très satisfaisants dans les deux séries rapportées, mais toujours au prix d'une somnolence importante notée dans au moins 50 % des cas.

C) VOMISSEMENTS DES CANCERS

Là aussi, comme dans les grandes azotémies, le traitement antiémétisant est un traitement adjuvant destiné d'une part à soulager le malade et à diminuer son anxiété, d'autre part à empêcher les graves désordres hydroélectrolytiques et à permettre une alimentation

orale à peu près normale. Il s'agit le plus souvent de cancers métastatiques au stade terminal, quelle qu'en soit la localisation primitive. Dans ce groupe figurent également les vomissements dus aux cancers digestifs.

• *Prochlorpérazine :*

La prochlorpérazine est administrée par voie intra-musculaire, lors du traitement d'attaque, si les vomissements sont sévères. Ensuite, on administrera le traitement par voie buccale à des doses variant de 30 à 80 mg par jour en prises fractionnées. Les effets secondaires rencontrés sont les suivants : sécheresse de la bouche (20 % des cas), somnolence (42 % des cas) et congestion nasale.

Nous citerons deux séries de résultats. Pour Smithy et coll. (1957) dans un groupe de 40 malades :

— Bons ou excellents	29/40, soit 72,5 %
— Partiels	6/40
— Nuls	5/40

Ces résultats sont superposables à ceux obtenus par Conner et coll. (1957) dans 41 cas :

— Bons ou excellents	28/41, soit 68,3 %
— Assez bons	4/41
— Nuls	9/41

Notons que dans cette dernière série les posologies utilisées étaient assez faibles, de l'ordre de 20 mg par jour en 4 prises et par voie buccale.

• *Perphénazine :*

Avec la perphénazine, on utilise également, selon la gravité des troubles, soit la voie parentérale, soit la voie buccale. Par voie intra-musculaire, la posologie est de 5 mg, 4 fois par jour. *Per os,* elle est de 8 mg, 2 à 4 fois par jour. On maintient cette posologie jusqu'à l'arrêt complet des vomissements ou jusqu'à la survenue d'effets secondaires contraignant à suspendre le traitement. Ces effets secondaires sont les suivants, par ordre décroissant de fréquence : somnolence, sécheresse de la bouche, anxiété, vertige. Ils surviennent dans 57 % des cas.

Homburger (1958) rapporte les résultats suivants concernant un groupe de 37 malades :

— Bons ou excellents	27/37, soit 73 %
— Partiels	6/37
— Nuls	4/37

Parmi les 4 échecs, 1 des malades fut soulagé par la chlorpromazine, les 3 autres sont des échecs survenus de cinq à sept jours avant le décès. Chez 4 des malades dont les résultats furent excellents, il y avait eu précédemment échec avec la prochlorpérazine et la chlorpromazine.

• *Thiopropérazine :*

Avec la thiopropérazine, on constate en gros une proportion voisine de résultats excellents ou bons, bien que les résultats de David et coll. (1960) portent sur un petit nombre de malades :

— Bons ou excellents 6/9

Dans l'ensemble, les résultats obtenus sont voisins avec tous les dérivés. Les effets secondaires sont assez fréquents (50 % des cas environ), sauf avec la thiopropérazine. Cela peut peut-être s'expliquer par le fait que l'on emploie des doses assez importantes et pendant une durée assez longue, chez des malades dont l'état général est en règle fort médiocre.

D) VOMISSEMENTS DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE

On groupe dans cette catégorie les vomissements de la pathologie gastrique (gastro-entérites, ulcères gastro-duodénaux, gastrites, etc.) et ceux de la pathologie hépatique (cholécystites, lithiases, hépatites virales, etc.). Avec les phénothiazines, les résultats sont, dans l'ensemble, très satisfaisants.

• *Chlorpromazine :*

La chlorpromazine est utilisée à la posologie de 25 mg *per os*, une ou plusieurs fois par jour ; en intra-musculaire, lors de vomissements sévères, la posologie est de 25 ou 50 mg. On note, comme chaque fois qu'on utilise la chlorpromazine, des effets secondaires survenant dans environ 50 % des cas (somnolence, asthénie, chute de la tension artérielle, lipothymies, tachycardie...).

Moyer et coll., dans une série de 32 cas de troubles digestifs (non détaillés dans la publication), obtiennent 27/32 bons ou excellents résultats (soit 84 %).

• *Prochlorpérazine :*

Conner et coll. (1957) ont utilisé la prochlorpérazine à des doses modérées et *per os*, avec peu d'effets secondaires (ceci s'explique par

la faible posologie utilisée). Sur 69 cas de gastro-entéropathies (non détaillées par les auteurs), les résultats sont les suivants :

— Bons ou excellents ..... 54/69, soit 78 %
— Assez bons ..... 8/69, soit 12 %
— Nuls ..... 7/69, soit 10 %

Quarante-cinq de ces malades prenaient de la prochlorpérazine à la dose de 5 mg, 4 fois par jour *per os ;* les 24 autres prenaient le médicament à la dose de 10 mg, 4 fois par jour *per os.*

• *Thiopropérazine :*

La thiopropérazine donne des résultats tout à fait superposables. On emploie souvent la voie intra-musculaire dans le traitement d'attaque à la dose de 0,25 à 1,5 mg, 4 fois par jour ; le relais est assuré par la voie buccale aux mêmes doses.

David et coll. (1960) obtiennent ainsi d'excellents résultats :

— Bons ou excellents ..... 8/10 dans les gastro-entérites
— Bons ou excellents ..... 5/5 dans les hépatites

• *Thiéthylpérazine :*

Avec la thiéthylpérazine par voie rectale, à raison de 2 à 3 suppositoires à 6,5 mg, on obtient également d'excellents résultats avec des effets secondaires minimes ou nuls.

Pasquale et coll. (1961), dans une série de 92 malades, obtiennent :

a) Pathologie gastrique :

— Bons ou excellents ..... 22/26 (84 %)
— Partiels ou nuls 4/26

b) Pathologie hépatique :

— Bons ou excellents ..... 40/46 (86 %)
— Partiels ou nuls 6/46

(Le groupe de pathologie gastrique comporte : ulcères, gastro-duodénites ; le groupe de pathologie hépatique comprend, lui : cholécystites lithiasiques, cirrhoses, hépatites, insuffisances hépatiques.)

Résultats excellents également obtenus par Warembourg et coll. (1962) avec de la thiéthylpérazine, 1 à 3 suppositoires par jour : 9 succès sur 9 cas traités.

Dans la pathologie gastrique et dans la pathologie hépatique, les résultats sont, dans l'ensemble, excellents et à des posologies généralement peu élevées, entraînant peu d'effets secondaires, exception faite, bien sûr, de la chlorpromazine. Il faut noter que, dans la plupart des cas, le traitement antiémétique est un traitement adjuvant,

purement symptomatique ; les traitements étiologiques associés contribuent pour leur part à faire céder les vomissements. On notera également que les vomissements des hépatites surviennent à la phase initiale de la maladie et cèdent spontanément généralement au bout de quelques jours.

E) VOMISSEMENTS EN PEDIATRIE

Nous avons isolé le groupe des vomissements en pédiatrie en marge de notre étude des vomissements (et de leur traitement par les phénothiazines) en fonction de l'étiologie. En effet, les vomissements chez le nourrisson et chez le jeune enfant prennent une importance beaucoup plus grande que chez l'adulte, pouvant donner rapidement un tableau extrêmement alarmant de déshydratation aiguë, si l'on n'y remédie pas sans tarder.

D'autre part, les vomissements surviennent très fréquemment chez le nourrisson et chez le jeune enfant dans des circonstances pathologiques extrêmement diverses, telles que gastro-entérites aiguës, infections O.R.L. (rhino-pharyngites, otites, etc.), infections bronchopulmonaires, infections urinaires, vomissements fonctionnels, intolérances médicamenteuses, vomissements acétonémiques.

• *Chlorpromazine :*

La chlorpromazine a été très utilisée dans les vomissements du nourrisson. L'importance des effets secondaires en a fait limiter l'emploi et a conduit à utiliser d'autres dérivés. La posologie est variable selon la voie d'administration. Elle varie de 0,5 à 3 mg/kg et par jour.

Pour Daeschner et coll. (1955), les posologies sont les suivantes (étude portant sur 92 cas d'enfants dont l'âge est compris entre cinq semaines et quatorze ans) :

— Voie I.M.	0,5 mg/kg	52 cas
— Sirop (2,5 mg/ml)	1,0 »	14 »
— Comprimés (10 et 25 mg).	1,0 »	14 »
— Suppositoires	2 à 3 »	31 »

Il existe également des gouttes pédiatriques. La posologie habituelle est alors de 2 mg/kg/j.

Ces posologies sont appliquées en doses fractionnées, toutes les quatre ou six heures.

Les effets secondaires sont surtout de la somnolence et une hypotonie souvent extrême, du ballonnement abdominal et de la consti-

pation, des lipothymies et des vertiges. L'arrêt des vomissements se fait habituellement en douze à vingt-quatre heures.

Nous donnons ci-après quelques résultats empruntés à DAESCHNER et coll. (1955).

a) En fonction de l'âge :

		Bons ou excellents
— 1 an	39 cas	29/39 (74,3 %)
— 2 ans	16 cas	15/16 (93 %)
— 3 ans	9 cas	8/9

b) En fonction de l'étiologie :

		Bons ou excellents
— Gastro-entérites aiguës	66 cas	58/66 (87,8 %)
— Vomissements fonctionnels	5 cas	4/5
— Diabète sucré avec acidose	4 cas	3/4

• *Acépromazine :*

Avec l'acépromazine, on obtient moins d'effets secondaires qu'avec la chlorpromazine et, notamment, on n'observe pas d'hypotonie extrême.

La posologie est environ de 0,5 mg/kg et par jour, *per os* en gouttes (soit V gouttes par kg) en 5 à 6 prises. L'arrêt des vomissements se produit, en règle générale, dans les vingt-quatre premières heures du traitement.

LOAEC et coll. (1960) rapportent *14 observations*, avec *12 résultats bons ou excellents* et 2 cas d'effets secondaires (1 cas de somnolence et 1 cas d'hypothermie). Un des échecs concernait un cas de déshydratation aiguë très importante dans laquelle les vomissements n'ont cédé qu'à une réhydratation correcte. L'autre échec concerne une staphylococcie pleuro-pulmonaire, drainée chirurgicalement et traitée aux antibiotiques. Enfin, un des bons résultats fut obtenu en quarante-huit heures seulement, et à la posologie de 8,5 gouttes par kg.

• *Prochlorpérazine :*

La prochlorpérazine a été également employée en pédiatrie. La posologie utilisée est également variable avec la voie d'administration. En gros, elle est la suivante :

— En intra-musculaire	de 0,1 à 0,2 mg/kg
— *Per os*	de 0,2 à 0,3 »
- Par voie rectale	de 0,3 à 0,4 »

doses administrées toutes les quatre ou six heures.

La durée du traitement est variable, mais en général courte. L'arrêt des vomissements survient dans les deux ou trois premières heures

du traitement lorsqu'on utilise la voie buccale. Avec la voie intramusculaire, l'effet est très rapide et l'arrêt survient généralement une demi-heure après l'injection. La tolérance locale est bonne. *Les effets secondaires ont une grande importance :* non pas tellement la somnolence et les vertiges, mais surtout les *phénomènes extra-pyramidaux moteurs* avec dystonie aiguë survenant dans les premières heures du traitement, et même pour des doses modérées. Ces phénomènes brutaux, quoique rapidement et spontanément résolutifs, n'en restent pas moins spectaculaires et fort impressionnants pour l'entourage (Dernler, 1962 ; Mac Keever, 1964).

Les résultats globaux de Daeschner et coll. (1958) sont excellents : 104/116 bons ou excellents résultats, *soit 90 %*. Selon l'étiologie :

		Bons - Excellents	*Nuls*
— Gastro-entérites	(65 cas)	57/65	8/65
— Infections O.R.L.	(35 cas)	33/35	2/35
— Infections broncho-pulmonaires	(5 cas)	5/5	
— Infections urinaires	(4 cas)	4/4	

Hopkins et coll. (1958) obtiennent des résultats tout à fait superposables :

— Bons ou excellents ..... 33/36, soit 92 %
— Echecs ..... 3/36, soit 8 %

Ces quelques résultats de traitements de vomissements en pédiatrie par les phénothiazines sont excellents. Mais il faut noter que, chez le nourrisson notamment, la thérapeutique antiémétisante par sédatifs barbituriques et antispasmodiques associés au traitement étiologique et aux mesures diététiques donne souvent d'excellents résultats. L'existence d'accidents neurologiques extra-pyramidaux spectaculaires survenus chez des enfants a fait rejeter par certains l'emploi de la prochlorpérazine en pédiatrie ou tout au moins chez le jeune enfant (Neuman, 1961).

F) VOMISSEMENTS EN ANESTHESIOLOGIE

L'existence de vomissements post-opératoires est assez fréquente. La fréquence dépend de la nature de l'intervention et de la nature de l'anesthésie. Les conséquences hydroélectrolytiques peuvent être fâcheuses et compromettre l'équilibre physiologique post-opératoire. Il est intéressant au cours de la réanimation, tant pendant qu'après l'intervention, de prévenir les vomissements post-anesthésiques. Les dérivés de la phénothiazine ont été étudiés comme anti-émétisants de la période post-opératoire.

• *Chlorpromazine :*

La chlorpromazine a l'inconvénient d'entraîner fréquemment somnolence et hypotension. Par là même, elle prolonge le temps de réanimation. Les autres dérivés de la phénothiazine ont eu plus ou moins de succès. L'administration est faite soit immédiatement avant l'intervention, soit immédiatement après, et on répète au besoin l'administration du produit dans les heures qui suivent en fonction du résultat obtenu. Nous donnons quelques résultats obtenus avec la prochlorpérazine, la perphénazine et la pipamazine.

• *Prochlorpérazine :*

Avec la prochlorpérazine : Fassina (1959) fait une étude portant sur 140 malades, répartis en deux groupes. Les uns reçoivent du placebo, les autres de la prochlorpérazine, 10 mg en suppositoires immédiatement avant le début de l'intervention. La dose est ensuite renouvelée quatre fois.

	Cas	Prochlorpérazine	*vomissements*	Placebo	*vomissements*
Hommes	71	36	1 (2,8 %)	35	7 (29 %)
Femmes	69	34	2 (5,9 %)	35	10 (28,5 %)

La différence est statistiquement significative et montre bien l'efficacité de la prochlorpérazine par rapport au placebo.

• *Perphénazine :*

Avec la perphénazine, Moore et coll. (1958) étudient un ensemble de 610 opérés : 304 reçoivent de la perphénazine et 306 reçoivent seulement du solvant. La posologie est la suivante : en intra-musculaire, une dose pré-opératoire de 3,75 mg (3/4 ml) et trois doses sont administrées ensuite à raison d'une toutes les six heures. Pas d'effets secondaires indésirables.

	Cas	Vomissements	%
Témoins (solvant)	306	55	17,97
Perphénazine	304	19	6,25

Là aussi la différence est significative et montre l'efficacité de la perphénazine par rapport au solvant utilisé comme placebo.

Scurr et coll. (1958) utilisent également la perphénazine sur 100 opérés. Les résultats obtenus sont comparés à un groupe témoin de 100 malades qui ne reçoivent pas la substance. Les opérés traités reçoivent 5 mg de perphénazine en intra-musculaire à la fin de l'intervention. On note tous les vomissements survenus pendant une période de six heures après l'intervention, cette période correspondant à la durée d'action d'une injection unique de perphénazine.

	Cas	Vomissements
Témoins	100	21
Perphénazine	100	7

Une nouvelle fois, on constate qu'il existe une différence significative entre le groupe témoin et le groupe traité.

• *Pipamazine :*

La pipamazine a été étudiée par Denson et coll. (1961) à la dose de 5 mg en injection intra-musculaire renouvelée si besoin trois fois par vingt-quatre heures. Nous citerons, parmi les résultats rapportés par les auteurs, deux chiffres intéressants :

Résultats globaux :	Cas	Vomissements	%
— Placebo	1.165	113	9,7
— Pipamazine	1.197	56	4,6
En cas d'anesthésie à l'éther :			
— Placebo	18	7	38,8
— Pipamazine	22	2	9,1

G) VOMISSEMENTS DE LA GROSSESSE

Les dérivés de la phénothiazine ont été très utilisés pour traiter les vomissements gravidiques précoces. Les résultats, nous allons le voir, ont été, dans l'ensemble, excellents. Cela peut peut-être s'expliquer, d'une part par la participation psychique souvent très importante dans l'étiologie des troubles, et d'autre part par le fait que, en dehors des cas graves, ce sont habituellement des vomissements transitoires, s'arrêtant spontanément et devenant rares au delà du troisième mois. Sullivan (1958) signale que dans un groupe de 80 femmes présentant des vomissements gravidiques précoces, il y a eu *60 cas de soulagement par placebo.*

• *Chlorpromazine :*

La chlorpromazine a été, bien sûr, le premier dérivé neuroleptique utilisé. Hall (1956) rapporte une observation très complète faite sur 42 femmes enceintes présentant des vomissements sévères dans 37 cas, avec présence de corps cétoniques dans les urines pour 29 de ces femmes. La plupart était dans le premier trimestre de la gestation.

Le traitement d'attaque a été fait en intra-musculaire, à des posologies variant, selon la gravité des vomissements, de 25 à 100 mg. La dose d'entretien fut administrée *per os* et ajustée individuellement, variant de 30 à 150 mg par jour. On administrait la chlorpromazine une demi-heure avant chaque repas. La durée du traitement fut de un mois à dix semaines.

Les résultats :

— Excellents ..... 30/42, soit 71,4 %
— Partiels ..... 5/42, soit 11,9 %

Des effets secondaires furent enregistrés dans 76,1 % des cas : somnolence, asthénie, vertiges, lipothymies. Au cours de cette étude, on a enregistré 6 cas d'ictère.

• *Prochlorpérazine :*

La prochlorpérazine a été très employée. La voie d'administration est soit buccale, soit rectale (surtout en début de traitement). En moyenne, la posologie est de 5 à 20 mg par jour, ce qui est une posologie modérée. Les effets secondaires ne sont pas fréquents, mais on a noté tout de même, à plusieurs reprises, des crises excito-motrices extra-pyramidales survenant en début de traitement, même à des doses modérées.

Sullivan (1958) administre 30 mg de prochlorpérazine par jour et *per os* à 80 femmes enceintes dans les onze premières semaines de la gestation (la majorité, soit 69 cas, se trouvant comprise entre la cinquième et la huitième semaine). Les résultats obtenus sont très satisfaisants :

— Succès ..... 72/80, soit 90 %
— Echecs 8/80

Les effets secondaires surviennent dans 7 cas : 5 cas de somnolence, 1 cas de sécheresse de la bouche et 1 cas de phénomènes neurologiques extra-pyramidaux.

Price (1958) étudie 88 femmes enceintes présentant des nausées et des vomissements au cours des seize premières semaines de la gestation. Il utilise la voie buccale à raison de 3 comprimés à 5 mg

par jour. Dans 3 cas, une posologie de 4 fois 5 mg fut appliquée, et dans 3 autres cas de 3 fois 10 mg. On observe 2 cas d'effets secondaires, 1 cas d'état dépressif et 1 cas de troubles digestifs. Les résultats sont les suivants :

Soulagement :
— complet en 48 heures. 36/80 } = 69/80, soit 78 %
— complet en 96 heures. 33/80 }
— partiel ..... 8/80 soit 10 %
— nul ..... 11/80 soit 12 %

Onghena et coll. administrent la prochlorpérazine à 95 femmes enceintes qui présentent des vomissements importants en début de grossesse, à raison de 1 comprimé à 10 mg le soir, sauf dans 6 cas où furent administrés 3 comprimés à 10 mg par jour. Ces auteurs constatent la survenue d'effets secondaires dans 15 cas : 10 cas de somnolence, 2 cas de lipothymies, 3 cas d'insomnie. Pas de troubles neurologiques. Les résultats :

— Bons ou excellentes ..... 76/95, soit 71,8 %
— Echecs ..... 19/95, soit 19,8 %

Gabriel et coll. (1957), dans une série de 50 cas de vomissements gravidiques précoces (50 % de vomissements graves et 50 % de vomissements bénins), administrent la dose d'attaque par voie rectale à raison de 1 à 2 suppositoires par jour ; la dose d'entretien est donnée par voie buccale à raison de 1/2 à 1 comprimé avant les trois repas. Ils obtiennent ainsi ces résultats :

— Bons ou excellents ..... 41/50, soit 82 %
— Nuls ..... 9/50, soit 18 %

Des incidents surviennent dans 4 cas sur 50 : 2 crises excito-motrices, 1 cas de troubles visuels, 1 cas de lipothymie.

• *Trifluopérazine :*

La trifluopérazine a été surtout utilisée par les auteurs canadiens. Ainsi Prueter (1959) l'a administrée à 70 femmes enceintes présentant, en début de grossesse, des vomissements, mais continuant cependant à exercer une activité (21 primipares et 49 multipares). Ces femmes vomissant environ deux ou trois fois par jour. La posologie utilisée fut la suivante : 1 comprimé à 2 mg, de 2 à 4 fois par jour en traitement d'attaque ; pour le traitement d'entretien, la posologie fut ajustée individuellement. Dans la majorité des cas, cette dose d'entretien fut de 4 mg par jour en 2 prises. La durée du traitement fut de quatre à six semaines. Les effets secondaires : somnolence légère. On obtient ainsi les résultats suivants :

— Bons ou excellents ..... 63/70, soit 90 %

Parallèlement, on a observé un effet tranquillisant. Les échecs (7 cas) survinrent chez de jeunes femmes de seize à dix-neuf ans, non mariées, et sont imputables, semble-t-il, à des conflits émotionnels.

Dans l'ensemble donc, les résultats sont excellents. Mais actuellement, l'utilisation des dérivés de la phénothiazine au cours des premières semaines de la gestation dans le traitement des nausées et vomissements est limitée par la crainte d'une éventuelle action tératogène de ces substances. Nous reviendrons sur ce problème un peu plus tard.

H) VOMISSEMENTS DIVERS

1) Maladie des rayons :

La radiothérapie à forte dose et de longue durée finit par entraîner, chez le sujet qui y est soumis, des troubles digestifs : au début, une simple anorexie, suivie bientôt de nausées et de vomissements. Comme au cours des vomissements gravidiques, on a beaucoup employé comme traitement antiémétique le chlorhydrate de pyridoxine. Par la suite, on a utilisé les dérivés de la diphénhydramine et la cyclizine. A leur tour, les dérivés phénothiaziniques ont été employés. Nous citerons essentiellement les résultats rapportés par Stoll (1962) lors d'une étude portant sur plus de 1.000 cas de mal des rayons. Ces sujets furent répartis en quatre groupes :

— Groupe I : 199 malades recevant une des substances suivantes :

— Cyclizine	50 mg,	2 fois par jour
— Sulfate d'amphétamine ..	5 mg,	1 fois par jour
— Diphénhydramine	50 mg,	2 fois par jour
Substances inertes :		
— Acide chlorhydrique dilué à 7 %	1,2 ml,	2 fois par jour
— Lactose	300 mg,	2 fois par jour

— Groupe II : 255 malades recevant :

— du chlorhydrate de pyridoxine : 10 mg, 4 fois par jour, avec addition en faible proportion d'acide chlorhydrique

— Groupe III : 336 malades recevant un des produits ci-après :

— Chlorpromazine	25 mg,	4 fois par jour
— Prochlorpérazine	10 mg	»
— Thiopropazate	10 mg,	2 fois par jour
— Fluopromazine	25 mg	»
— Pécazine	50 mg	»

— Groupe IV : 252 malades :

— les uns reçoivent de la trifluopérazine : 1 mg, 2 fois par jour
— et les autres une combinaison d'halopéridol et de cinnarizine : 2 mg, 2 fois par jour

Résultats :

Rapport prévention totale/nombre de cas

	Groupe I	Groupe II
Inertes ..	22/58 (37,9 %)	155/225 (68,9 %)
Autres ..	80/141 (56,7 %)	

Groupe III		Groupe IV	
Chlorpromazine :	48/71 (67,6 %)	Trifluopérazine :	163/179 (91 %)
Pécazine :	82/126 (65 %)	Halopéridol :	66/73 (90 %)
Prochlorpérazine :	26/40 (65 %)		
Thiopropazate :	50/65 (76,9 %)		
Fluopromazine :	27/34 (79 %)		

Nous voyons, à la lecture de ces résultats, que chlorpromazine, pécazine et prochlorpérazine ont une activité très voisine. Cette activité est comparable à celle du chlorhydrate de pyridoxine, mais elle est supérieure nettement à celle de la cyclizine, de la diphénhydramine et de l'amphétamine ; encore plus nettement par rapport aux substances inertes. Le thiopropazate et la fluopromazine ont une activité supérieure aux trois phénothiazines déjà citées, mais l'activité la plus grande se manifeste avec la trifluopérazine (dont l'activité est égale à celle de la combinaison halopéridol-cinnarizine).

• *Perphénazine :*

Résultats excellents eux aussi que ceux obtenus, dans un très petit nombre de cas il est vrai, par Meyer (1959) avec la perphénazine : 5 résultats excellents sur 5 cas.

• *Chlorpromazine :*

Marks (1954) a utilisé la chlorpromazine chez 84 malades traités quotidiennement par radiothérapie intense (250 r par séance). La dose a été, en traitement d'attaque, de 25 mg, 3 fois par jour, réduite ensuite à 10 mg, 3 fois par jour. En cas de vomissements sévères, la voie intra-musculaire fut d'abord utilisée à raison de 50 à 100 mg. Les résultats furent satisfaisants :

— Bons ou excellents ..... 68/84, soit 80 %
— Partiels 12/84
— Nuls 4/84

2) Mal des transports :

Dans ce domaine, ce sont surtout les dérivés de la diphénhydramine (Nautamine, etc.) et de la cyclizine (Marzine) qui sont utilisés. Des essais cependant ont été faits avec les dérivés phénothiaziniques.

• *Prochlorpérazine :*

Nous rapporterons seulement des résultats enregistrés par Backenstoe (1959) avec la prochlorpérazine sur une série de 396 cas de mal des transports en avion. La posologie était la suivante, une dose initiale de 5 à 10 mg, suivie au besoin de 5 mg toutes les quatre heures, en cas de vol prolongé. Les résultats furent bons ou excellents dans 77 % des cas. Dans 261 cas antérieurement soumis à un traitement par dérivés de la diphénhydramine, la prochlorpérazine s'est révélée supérieure dans 63 % des cas et analogue dans 28 % des cas. Des effets secondaires à type d'asthénie et de somnolence transitoire survinrent dans 8 % des cas.

* *

De cette étude comparative de l'action anti-émétisante des dérivés de la phénothiazine dans le traitement des vomissements d'étiologies diverses, nous pouvons conclure que, si l'on se rapporte aux résultats globaux dans chaque catégorie étiologique de vomissements, on obtient un pourcentage de résultats bons ou excellents très voisin avec chaque dérivé. La différence se manifeste *lorsqu'on se rapporte à la dose administrée en milligrammes par kg* et surtout lorsqu'on compare *la fréquence de survenue d'effets secondaires gênants* et leur nature. C'est ainsi que dans ce domaine, la supériorité des dérivés les plus récents, par rapport à la chlorpromazine, est évidente. En effet, l'utilisation de la chlorpromazine est toujours grevée de la survenue d'effets secondaires indésirables, même aux doses antiémétiques et cela dans 50 à 60 % des cas ; ces incidents correspondant aux propriétés sédatives et dépressives de ce dérivé. En revanche, avec la prochlopérazine surtout, surviennent, certes peu fréquemment aux doses antiémétiques, des incidents neurologiques de type extra-pyramidal. La thiopropérazine ne semble pas donner souvent de tels incidents aux doses antiémétisantes : tout cela concorde bien, il est vrai, avec les résultats expérimentaux enregistrés avec les animaux. En effet, l'action antiapomorphine est égale à l'action cataleptisante en ce qui concerne la prochlorpérazine ; avec la thiopropérazine, cette action antiapomorphine expérimentale est six fois plus importante que l'action cataleptisante.

LES INCIDENTS THERAPEUTIQUES

Nous avons déjà fait allusion, à plusieurs reprises, aux effets secondaires et aux incidents. Nous y revenons maintenant de façon plus complète et plus détaillée.

On a signalé de multiples incidents thérapeutiques dont l'importance relative est d'ailleurs variable. Nous nous contenterons de signaler ceux qui ont la place la plus grande.

1) L'effet sédatif et la somnolence :

Moins qu'un incident, il s'agit plus d'un effet secondaire gênant, surtout chez les malades ambulatoires. Cet effet sédatif est très fréquent avec la chlorpromazine, l'acépromazine et la lévomépromazine. Il s'atténue beaucoup avec les dérivés pipérazinés et s'annule quasiment avec la thiopropérazine.

2) L'hypotension :

Il s'agit surtout d'hypotension orthostatique accompagnée de malaises, lipothymies, vertiges, tachycardie, voire syncope. Ces incidents se voient surtout avec la chlorpromazine et la lévomépromazine. Ils surviennent essentiellement après administration de doses assez importantes et par voie parentérale surtout. On peut éviter ces phénomènes en laissant le malade alité en début de traitement ou, tout au moins, en le laissant allongé au moins quelques heures après l'administration. On a décrit des accidents plus graves avec collapsus. Mais ces faits sont rares et n'existent que pour les fortes doses qu'on n'utilise pas à titre antiémétique.

3) Troubles hématologiques :

On a décrit l'apparition d'agranulocytose en cours de traitement par des phénothiazines. Ces faits semblent extrêmement rares (1 pour 50.000 selon Friend, 1957). Parallèlement, on a décrit des éosinophilies, des anémies hémolytiques, des pancytopénies. Ces faits semblent, également, vraiment rares.

4) Troubles cutanés :

On a observé des dermites de contact et surtout des phénomènes de photo-sensibilisation, avec apparition de lucites, phénomènes déjà décrits avec la prométhazine.

5) Autres troubles :

— Excès pondéral.
— Galactorrhée chez la femme (assez fréquente).
— Gynécomastie chez l'homme.
— Impuissance chez l'homme et perte de libido chez la femme.
— Sécheresse de la bouche.
— Rétention d'urine.
— Constipation.

C'est volontairement que nous avons mis à part les troubles neurologiques. Nous étudierons, également à part, un problème important dans la thérapeutique antiémétique, c'est celui de la possibilité d'une action tératogène des phénothiazines.

6) Les accidents neurologiques :

Il en existe plusieurs types. Les premiers troubles ont été décrits avec l'utilisation de la chlorpromazine. Lors du *Symposium Suisse sur le Largactil,* à Bâle, en 1953, les auteurs suisses (Labhardt, Staehlin), qui furent les premiers à utiliser les doses journalières de chlorpromazine de l'ordre de 400 à 600 mg, ont rapporté les premiers, semble-t-il, l'existence de *syndrome extra-pyramidal de type parkinsonien.* Ce syndrome survient au dixième-quinzième jour de traitement. Il survient lorsqu'on a employé de fortes doses, courantes en psychiatrie. Dans les formes les plus marquées, le sujet présente un *syndrome akinéto-hypertonique typique :* facies figé, parole lente, bradycinésie, démarche à petits pas avec perte des syncinésies, rigidité musculaire, exagération des réflexes de posture. En règle, toutefois, on ne note pas de tremblements. Dans les formes atténuées, on constate une simple akinésie avec lenteur des mouvements, et seul un examen attentif met en évidence l'hypertonie. Ces troubles cessent généralement à l'arrêt du traitement. Ils réagissent très bien aux antiparkinsoniens de synthèse (Artane). Ce syndrome existe également avec les dérivés récents pipérazinés. Mais, avec ces dérivés, les accidents les plus fréquents sont d'un genre très particulier, et ils sont très souvent rencontrés. Ces accidents sont de plusieurs types. Tout au début du traitement, on peut voir survenir *un syndrome excito-moteur ou dyskinéto-hypertonique.* L'apparition de ces troubles se fait dans les heures qui suivent la mise en œuvre du traitement, soit, au plus tard, dans les tout premiers jours. En ce qui concerne, par exemple, le 6140 R.P. (prochlorpérazine), ce syndrome peut survenir avec des posologies moyennes de :

— 0,4 mg/kg *per os*
— 0,1 à 0,2 mg/kg en I.M.
— 0,3 à 0,4 mg/kg en suppositoires

La forme la plus caractéristique est constituée par la *dyskinésie facio-bucco-linguo-pharyngée* : grimaces toniques, mâchonnements, éversement des lèvres, aspect de museau de tanche ; trismus, difficultés de phonation ou de déglutition. Ceci s'accompagne, souvent, de manifestations neuro-végétatives (sueurs, hyperémie de la face, salivation, sécrétion lacrymale, etc.). On peut voir une *dystonie des muscles du cou,* avec contractures permanentes, mais asymétriques, pouvant réaliser des attitudes de torticolis ou de raideur de nuque. Si le tronc est atteint, le malade peut prendre une attitude en opisthotonos. Avant que ces incidents ne soient connus de façon courante, ils ont donné lieu à des erreurs de diagnostic angoissantes (pseudo-tétanos). En dehors de ces phénomènes d'apparition très rapide, on peut voir survenir au bout de quelques mois de traitement un *syndrome excito-moteur tardif* avec akathisie et tasikinésie, c'est la *dyskinésie facio-bucco-linguo-pharyngée chronique* (Sigwald, 1959), mais ce syndrome est rare. Par ailleurs, on a signalé des crises oculogyres, des attaques hystériformes. A titre indicatif, nous pouvons donner un tableau des incidents extra-pyramidaux dus aux différents neuroleptiques au cours des traitements (en %)* :

7204 R.P.	4
Lévomépromazine	5
Chlorpromazine	12
6710 R.P.	26
6140 R.P.	31
7843 R.P.	53

7) Problèmes d'une éventuelle action tératogène :

Avant l'apparition des accidents très graves consécutifs à l'utilisation, chez les femmes enceintes, de thalidomide, tranquillisant non phénothiazinique, l'emploi de dérivés de la phénothiazine comme antiémétique dans les nausées et vomissements gravidiques du premier trimestre, a été assez répandu ; avec, d'ailleurs, des résultats très satisfaisants, comme nous l'avons rapporté plus haut.

Avec la thalidomide, rappelons-le, les accidents sont survenus lorsque la prise du médicament avait eu lieu entre le vingt-septième et le quarantième jour de la gestation. Les propriétés tératogènes furent d'abord observées en thérapeutique humaine, puis reproduites ensuite expérimentalement chez la souris et le lapin. Mais cette action ne s'est manifestée expérimentalement que pour des doses 50 à 100 fois plus élevées que celles utilisées en thérapeutique.

(*) D'après le Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques, 1955-1960.

Dans un symposium organisé par la Société Moreau de Tours, en janvier 1960, LETAILLEUR et coll. ont affirmé que la chlorpromazine ne gêne pas la gestation. LEROY et DUBOST confirmaient ce résultat.

Cependant, des auteurs canadiens ont signalé 8 cas de malformations congénitales qui seraient dues à l'absorption de trifluopérazine durant le premier trimestre de la grossesse. Mais, dans 2 cas, les femmes avaient absorbé d'autres médicaments et, dans un cas, il y avait déjà des antécédents de malformation congénitale sans qu'il y ait eu prise de médicament. En revanche, parallèlement, on rapportait 418 observations de femmes enceintes, traitées par la trifluopérazine pendant le premier trimestre de la grossesse et ayant donné naissance à 476 enfants vivants, sans anomalie. Enfin, toujours avec la trifluopérazine, aucune confirmation histologique n'a été faite, chez les animaux de laboratoire, d'une action tératogène éventuelle.

Une très intéressante étude a été entreprise par 150 médecins en Angleterre (1963) qui ont surveillé la gestation de 793 femmes pendant neuf mois. Sur ces 793 femmes, 93 n'avaient absorbé aucun médicament et 661 avaient pris soit des antihistaminiques, soit des tranquillisants, soit des hormones sexuelles féminines, soit des anticholinergiques de synthèse, et ce *durant le premier trimestre*. 164 de ces femmes avaient absorbé des dérivés de la phénothiazine comme antiémétiques ; les résultats suivants furent enregistrés :

Malformations	5, soit 3 %
Avortements	4, soit 2,4 %
Décès *in utero*	1, soit 0,6 %
Décès néo-natal	0

Or, en ce qui concerne les territoires étudiés, le taux d'ensemble des anomalies congénitales spontanées, sans qu'il y ait eu prise de médicament durant la gestation, a été estimé de 2 à 5 %. Et encore, ces chiffres ne se rapportent-ils qu'à des malformations graves, tandis que dans l'étude citée, toutes les anomalies, même mineures (hernie ombilicale, par exemple), sont relevées. Les chiffres de malformations constatées après usage de phénothiazine ne semblent donc pas avoir de différence significative avec le chiffre constaté pour l'ensemble de la population.

En ce qui concerne les avortements, le taux de ceux qui sont spontanés ne peut guère être évalué de façon précise. Mais il semble que le taux de 2,4 % constaté après usage de phénothiazine ne s'écarte pas non plus de la normale de l'ensemble de la population.

Le taux de décès *in utero* et de décès néo-nataux pour l'ensemble de la population en Angleterre est de 1,9 %. Une fois de plus,

nous voyons que le taux constaté après absorption de phénothiazine ne dépasse pas le taux « normal ». Enfin, signalons qu'au cours de cette étude, parmi les 93 femmes surveillées mais qui n'avaient pas absorbé de médicament, on a noté un taux de malformations, de fausses-couches, de décès *in utero* et de décès néo-nataux de 12 %.

Toutefois, jusqu'à ce que des études plus approfondies et plus vastes aient été entreprises, et tant que le problème d'une éventuelle action tératogène ne sera complètement élucidé, il convient d'être très prudent dans l'administration des dérivés de la phénothiazine comme antiémétique durant les premières semaines de la gestation.

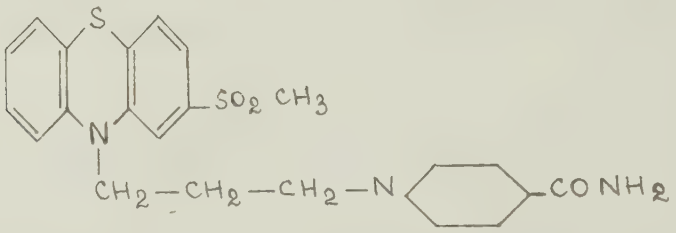
En conclusion, il nous apparaît que les dérivés pipérazinés ont constitué un progrès très important dans la thérapeutique antiémétique par rapport aux dérivés plus anciens. Leur pouvoir antiémétisant est beaucoup plus intense et leur utilisation entraîne peu de somnolence, beaucoup moins qu'avec la chlorpromazine et les dérivés proches. De même, action minime ou nulle sur la tension artérielle : pratiquement pas de malaises, ni de lipothymies. En revanche, l'existence de troubles neurologiques d'apparition brusque, immédiate et inquiétante, bien que rapidement réversibles, ne les rend pas d'une maniabilité parfaite en pratique médicale courante. Car, même s'il semble bien que les troubles extra-pyramidaux n'apparaissent que pour une dose supérieure, dans l'ensemble, à la dose antiémétisante, il reste des cas où l'action antiémétisante ne se fait sentir qu'aux doses limites.

C'est pourquoi les recherches se sont poursuivies afin d'obtenir un produit d'efficacité aussi grande dans la thérapeutique antiémétisant, dénué également d'effet sédatif excessif et d'action cardio-vasculaire, mais surtout n'entraînant pas l'apparition de troubles extra-pyramidaux nécessitant parfois l'utilisation simultanée d'un antiparkinsonien (auquel on a recours en thérapeutique psychiatrique).

L'ANTIEMETIQUE 9965 R.P./2167 T.H.

Un nouveau dérivé, le 9965 R.P., semble correspondre assez bien à ces critères.

Il s'agit du méthylsulfonyl-3 [(carbamoyl-4'' pipéridino)-3 propyl] -10 phénothiazine :



C'est un dérivé à chaîne latérale pipéridine. Cette chaîne latérale est identique à celle de la pipamazine. Le radical substitué sur le carbone 3 du noyau phénothiazine est le radical méthylsulfonyl voisin du radical substitué de la thiopropérazine (diméthylsulfonyl).

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES *

1) Toxicité aigue :

La DL 50 du 9965 R.P. est voisine de celle de la chlorpromazine pour les voies intra-veineuses, intra-péritonéales et sous-cutanées (chez la souris). Pour la voie orale, le 9965 R.P. est environ 1,5 fois moins toxique (DL 50 en mg/kg *per os* chez la souris : 9965 R.P. = 1.110 ; 4560 R.P. = 650). Les signes de toxicité sont les mêmes que ceux de la chlorpromazine : dépression, hypotonie musculaire, hypothermie. Le décès survient par arrêt respiratoire.

2) Toxicité chronique :

Pas d'action sur la courbe de poids des animaux traités par rapport aux témoins. Chez les rats, le comportement est normal ;

(*) Communications personnelles du Docteur Vétérinaire Julou, M. Ducrot, Mlle Bardone, Docteur Vétérinaire Detaille, Docteur Léau et Docteur Vétérinaire Pasquet, et de MM. Paul Dubost, Fournel, Docteurs Ganter, Mlle Blanchard, M. Myon, Mme Pascal (Laboratoires de Recherches de la Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, 1961).

chez tous les chiens, apparaît une sédation nette avec hypotonie marquée. Arrêt de ces symptômes à l'arrêt du traitement (cette sédation survient à des doses 1.000 fois supérieures à celles faisant apparaître l'action antiapomorphine).

Aucune perturbation fonctionnelle hépatique ou rénale. Pas de troubles hématologiques. Les examens histologiques des organes n'ont pas montré d'anomalies. On a noté, comme avec d'autres phénothiazines, l'apparition de sécrétion lactée chez la chienne.

3) Action sur le système nerveux végétatif :

Chez le chien, l'action antiadrénaline du 9965 R.P. est voisine de celle de la chlorpromazine. Chez la souris, ce pouvoir antiadrénaline n'est que les 2/3 de celui de la chlorpromazine.

4) Action parasympathicolytique :

Pas d'action.

5) Action sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire :

Chez le chien anesthésié au pentobarbital, le 9965 R.P. exerce des effets hypotenseurs assez marqués, de l'ordre de ceux produits par la chlorpromazine. Chez le chat et le lapin, le 9965 R.P. est moins hypotenseur.

Chez le chien anesthésié, le 9965 R.P. ne modifie pas le tracé E.C.G. ni la fréquence cardiaque. Aucune action dépressive sur le myocarde fatigué.

Le 9965 R.P. ne modifie ni l'amplitude ni la fréquence respiratoires du chien anesthésié au pentobarbital (à la dose de 1 mg/kg I.V.).

6) Action sur le système nerveux central :

Aucune action notable du 9965 R.P. chez la souris et le rat comparativement au 4560 R.P., dans les tests mesurant une activité sédative, dépressive et cataleptique. La seule action manifestée sur le système nerveux central est une *activité antiapomorphine* (*antiémétique*). Cet effet est particulièrement *intense :* par les voies sous-cutanées et orales, il est respectivement 250 et 100 fois supérieur à celui de la chlorpromazine, 75 et 15 fois supérieur à celui de la prochlorpérazine et très voisin de celui de la thiopropérazine. Cet effet *n'est pas accompagné d'action cataleptique.*

7) Actions diverses :

Le 9965 R.P. est à peu près dépourvu de propriétés antihistaminiques, spasmolytiques et analgésiques.

PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

— Comprimés à 2,5 mg.
— Suppositoires à 5 mg.
— Solution buvable à 0,4 % (1 goutte = 0.1 mg).
— Ampoules de 2 ml à 25 mg.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement des vomissements de toutes étiologies. Toutefois, en ce qui concerne le traitement des vomissements de la grossesse, il faut attendre qu'une étude expérimentale du pouvoir tératogène ait apporté une assurance de sécurité pour pouvoir essayer son efficacité. Les premiers essais ont montré une tolérance générale incontestablement meilleure qu'avec les précédents dérivés ; il n'existerait d'effets secondaires que dans 4 à 5 % des cas, à type de somnolence légère le plus souvent.

POSOLOGIE

— Par voie *rectale :* 2 à 3 suppositoires par vingt-quatre heures, en 3 prises de préférence, une demi-heure avant les repas.
— Par voie *buccale :* de 2 à 4 comprimés à 2,5 mg par jour à prendre également une demi-heure avant les repas.
— Par voie *injectable :* est particulièrement indiquée dans le traitement des vomissements importants ou en cas d'échecs des autres voies — 1 à 2 ampoules par jour.

Chez l'enfant, la présentation en *gouttes* est la mieux adaptée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg.

QUELQUES RESULTATS CLINIQUES DU 9965 R.P.

Nous rapportons maintenant quelques observations dues à l'obligeance de Messieurs Ougier, Darbon et Portal, Professeurs au Val-de-Grâce, à Paris *.

17 — OBS. N° 1 : *Len... Maurice,* trente-six ans

A présenté, à partir de 1949, un syndrome douloureux du creux épigastrique avec douleurs évoluant par poussées. Après de nombreux examens radiologiques, un transit gastro-duodénal pratiquée en 1960 montre l'existence de deux ulcus, l'un gastrique, l'autre duodénal. Après échec du traitement médical : gastrectomie élargie, type Péan, en décembre 1961.

Suites opératoires normales, amaigrissement de 10 kg immédiatement après l'opération, mais digestions à peu près normales, disparition des douleurs ; malgré tout, persistance de quelques vomissements.

Mais depuis deux mois, aggravation du syndrome dyspeptique avec digestions difficiles, vomissements alimentaires fréquents (au moins un par jour), intolérances alimentaires et, immédiatement après les repas, sensation de bouffées de chaleur (dumping-syndrome).

Hospitalisation. Amaigrissement récent de l'ordre de 4 à 5 kg chez un sujet pesant cependant 68 kg pour 1,72 m. N'a suivi aucune règle d'hygiène alimentaire depuis sa gastrectomie.

Examen clinique sans anomalie majeure. T.A. : 15-8. Hépatomégalie molle et sensible (un travers de doigt). Murphy : ++. Les constantes biologiques se révèleront normales, à l'exception de l'hyperglycémie provoquée (0,88 - 1,24 - 0,45 - 0,46 - 0,70).

En raison des vomissements alimentaires, de l'intolérance gastrique et avant les résultats de l'examen radiologique, on prescrit comme seul traitement 1 suppositoire à 5 mg de 9965 R.P. avant les deux principaux repas. Le malade fera cependant quatre petits repas par jour. Le premier jour : un vomissement. Mais disparition des nausées, des vomissements, de l'intolérance alimentaire dès les jours suivants. Traitement poursuivi pendant dix jours. Il n'a pas été noté de somnolence.

(*) Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements.

Le transit gastrique montre un moignon gastrique petit qui est le siège d'une très importante gastrite avec exagération et élargissement des plis. Pas d'image d'ulcus peptique. Bouche incontinente.

158 — OBS. N° 2 : *Marc...*, seize ans

Jeune fille de seize ans sans antécédents particuliers.

Episode fébrile d'allure rhino-pharyngé. Dans les jours qui suivent, anorexie, état saburral très marqué, nausées, *vomissements* (*deux à trois par jour*). Apparition d'un ictère franc. Hépatite virale confirmée par tous les tests de floculation et l'élévation à 1.280 unités des transaminases S.G.P.T.

Dès l'entrée, en raison des nausées et vomissements qui sont importants et empêchent pratiquement toute alimentation, on utilise le 9965 R.P. à la dose de 2 suppositoires par jour : efficacité très rapide et totale ; n'a eu qu'un vomissement le jour de l'entrée (avant le 9965 R.P.) ; aucun autre ne se reproduira par la suite. Le lendemain, toute nausée a disparu et une alimentation normale peut être reprise. Le traitement sera maintenu quatre jours. A l'arrêt, les nausées et les vomissements ne se reproduisent pas.

141 — OBS. N° 3 : *Autr...*, vingt et un ans

Jeune soldat entré en chirurgie pour « appendicite probable ». En réalité : nausées, vomissements, pas de signes appendiculaires mais raideur de la nuque. Transfert immédiat dans le service des maladies infectieuses : syndrome méningé fébrile évident ; malade très nauséeux mais pleinement conscient ; pas de purpura ; céphalées violentes. P.L. : L.C.R. à peine louche, mais contenant 1.200 éléments blancs, tous polynucléaires ; pas de germes à l'examen direct ; culture : positive. Méningocoque.

Traitement : d'emblée Sultirène I.V., 1 gramme, puis 2 grammes *per os* ; 2 suppositoires de 9965 R.P. permettront dès le premier jour l'administration *per os* du sultirène, en coupant totalement nausées et vomissements. Le traitement par le 9965 R.P. ne sera nécessaire que pendant deux jours. Par la suite, administration sans difficulté du Sultirène pendant six jours.

Le L.C.R., examiné au quatrième jour, sera pratiquement normal : clair, 180 éléments, en majorité lymphocytes ; pas de germes et cultures stériles.

124 — OBS. N° 4 : *Pra...*, vingt ans

Coqueluche très probable, cliniquement typique avec notion de contage. Cependant, le malade entrée à l'hôpital le dixième jour n'est plus porteur de bacille de Bordet-Gengou et l'hémogramme ne montre que 10.200 leucocytes avec 42 % de lymphocytes.

Quintes fréquentes (10 à 12 par jour), *très violentes, émétisantes.*

D'emblée mis à Rovamycine : 3 g. 9965 R.P. : 2 suppositoires par jour. Sirop béchique : 4 cuillères à café par jour.

Effet remarquable du 9965 R.P. Il y aura 8 quintes dans la première journée, dont aucune n'entraînera de vomissements, alors que toutes, sans exception, en entraînaient jusque-là. L'efficacité du 9965 R.P. demeure inchangée depuis huit jours à la dose de 2 suppositoires par jour. Aucune intolérance.

164 — OBS. N° 5 : *Bur...*, vingt-deux ans

Hodgkin cervico-médiastino-abdominal.

Le malade est traité depuis plusieurs mois par des champs multiples de cobaltothérapie et de radiothérapie. Il ne reçoit plus actuellement que de la radiothérapie : 200 kV, sur la région cervicale gauche. Apparition récente de *vomissements post-prandiaux :* le premier jour, *avec 2 suppositoires de 9965 R.P.*, les vomissements disparaissent ; 1 suppositoire par jour, les deux jours suivants, empêche leur réapparition, mais le malade reste nauséeux. On remplace alors les suppositoires par des *comprimés de 9965 R.P.*, un au cours de chacun des repas : les nausées disparaissent totalement dès les premières prises (mai).

Le malade est revu avec une localisation abdominale fébrile ; des nausées gênent considérablement l'absorption alimentaire et médicamenteuse. A la corticothérapie et à la vincoleucoblastine, on associe *le 9965 R.P., 1 comprimé à chacun des repas ;* les nausées disparaissent dès le premier jour et, une semaine plus tard, après arrêt du 9965 R.P., ne réapparaissent plus (août).

Résultat excellent. Pas d'effet secondaire.

66 — OBS. N° 6 : *Jar...*, trente et un ans

Adénopathies médiastinales de type tumoral découvertes en juillet 1963 ; une biopsie de Daniels, une biopsie bronchique et enfin la biopsie d'un petit ganglion axillaire n'ont pas permis de mettre en évidence la nature histologique de la maladie. Un traitement par cyclophosphamide a amené une régression importante mais incomplète ; un traitement radiothérapique a été entrepris ; dès le cinquième jour, malgré l'atropine injectée une fois par jour, des nausées sont apparues, gênant considérablement l'alimentation. On prescrit alors du *9965 R.P., 1 comprimé à chacun des trois repas :* en vingt-quatre heures, les nausées disparaissent complètement ; le traitement est poursuivi depuis quinze jours et les nausées ne sont plus réapparues.

Résultat excellent. Pas d'effet secondaire.

45 — OBS. N° 7 : *Hon...*, vingt-quatre ans

Hodgkin cervical découvert il y a deux ans et traité par radiothérapie.

Récemment, la surveillance systématique de V.S. montre une accélération progressive, sans fièvre, sans baisse de l'état général, sans adénopathies périphériques ou médiastinales, ni splénomégalie. La lymphographie met en évidence d'importantes adénopathies lombo-aortiques. Le malade est traité par cobaltothérapie. Après une semaine de traitement, apparaissent des nausées environ une

heure ou une heure et demie après les repas. On prescrit alors l'absorption *d'un comprimé de 9965 R.P.* au cours de chacun des repas ; dès la première prise, les nausées n'apparaissent plus ; au quatrième jour, on cesse à un des repas la prise du 9965 R.P. : une heure après, le malade est nauséeux ; on reprend le traitement avec le même succès qui se maintient après trois semaines de traitement.

Résultat très bon. Pas d'effet secondaire.

43 — OBS. N° 8 : *Sal...*, trente ans

Observation d'un myélome. Le malade est traité par cobaltothérapie sur les lésions vertébrales depuis plusieurs semaines, quand s'installe progressivement un état nauséeux, qui gêne l'alimentation. On prescrit alors *1 comprimé à 2,5 mg de 9965 R.P.* à chaque repas ; l'état nauséeux a nettement diminué dès le lendemain et il disparaît après cinq jours de traitement ; on cesse l'administration du produit sans réapparition des nausées.

Résultat bon. Pas d'effet secondaire.

26 — OBS. N° 9 : *Leto...*, quarante et un ans

Hodgkin antérieurement traité par radiothérapie et ayant présenté une leucopénie ayant nécessité l'arrêt du traitement. La leucopénie s'étant réparée, on institution chez ce malade dont l'état est pré-cachectique, un traitement par la triéthylmélamine, 5 mg par jour durant quatre jours. Au deuxième jour, apparaît un état nauséeux presque aussitôt la prise de T.E.M., état qui empêche toute prise alimentaire ; *1 suppositoire de 9965 R.P.* amène la disparition rapide des nausées ; le lendemain, mêmes nausées qui cèdent au 9965 R.P. Le quatrième jour, 2 suppositoires donnés systématiquement empêchent l'apparition de toute nausée.

Résultat très bon. Pas d'effet secondaire.

98 — OBS. N° 10 : *Mme Rap...*, quarante et un ans

Malade rapatriée du Laos, qui a dans ses antécédents un paludisme, une amibiase, une ankylostomiase. En juin 1962, accès fébriles répétés dont l'étiologie n'a pas été précisée, et qui ont été traités par antipaludéens et, après l'échec de ceux-ci, par chloramphénicol. Déjà à cette époque, existaient anémie et leucopénie. Nous voyons cette malade récemment, apyrétique, très fatiguée. G.R. : 1.060.000. G.B. : 3.000. Plaquettes : 76.000. Moelle osseuse aplasique.

On prescrit corticothérapie et transfusion de sang frais rigoureusement isogroupe.

Après la première transfusion, apparition d'un état nauséeux intense vers 18 heures ; vers 19 heures, on prescrit *1 suppositoire de 9965 R.P. ;* dans les minutes qui suivent, disparition totale des nausées ; mais une demi-heure plus tard, la malade s'endort et aura un sommeil profond jusqu'à la fin de la nuit (janvier).

A la phase terminale de l'évolution de l'aplasie médullaire, la malade présente un syndrome hémorragique diffus qui ne cède que très temporairement à quelques transfusions de plaquettes. Ces hémorragies urinaires et digestives s'accompagnent de douleurs abdominales importantes et de vomissements extrêmement pénibles. On prescrit des *suppositoires de 9965 R.P.* ; avec 3 à 5 suppositoires quotidiens, on arrive à contrôler les vomissements et à atténuer les douleurs, durant les huit jours qui précèdent le décès de la malade dont l'état ne permet pas d'apprécier la somnolence éventuelle (juin).

Résultat très bon. Somnolence importante lors de la première période.

207 — OBS. N° 11 : *Nas...*, trente ans

Maladie de Hodgkin multi-régionale : adénopathies cervico-sus-claviculaires, médiastinales et lombo-aortiques confirmées par la lymphographie ; une localisation vertébrale est également probable au niveau de D8, D9 et D10. Le malade est traité par *la vincoleucoblastine*, à raison de 10 mg par semaine. A la sixième injection, état nauséeux discret. A la septième injection, vomissements durant quarante-huit heures ; au troisième jour, *1 suppositoire de 9965 R.P.* est prescrit ; aucun vomissement ne se produit après l'administration de 9965 R.P. qui est poursuivie durant onze jours. La huitième et la neuvième injection de vincoleucoblastine ont lieu sans incidents. A noter que les troubles digestifs sont survenus alors que le malade recevait chaque jour 2 à 3 comprimés de Nozinan faible et, tous les soirs, 25 mg de Nozinan *per os*.

Résultat très bon. Pas d'effet secondaire.

172 — OBS. N° 12 : *Heis...*, trente ans

Thrombo-angéite très sévère ayant débuté fin 1961 avec, actuellement, troubles trophiques très importants des deux pieds et des deux mains. Les séro-diagnostics répétés des rickettsioses ont toujours été négatifs. Le malade a subi une sympathectomie et une surrénalectomie bilatérale. Il est actuellement sous vaso-dilatateurs, anticoagulants et cortisone. Une cure de *Mexocine*, 600 mg par jour, est prescrite durant vingt jours ; bien tolérée au début, elle est suivie vers le quinzième jour de nausées, puis de vomissements le dix-huitième jour. On prescrit alors *1 suppositoire de 9965 R.P. matin et soir* et, durant les deux derniers jours, la Mexocine est absorbée sans vomissements ni nausées. Aucune somnolence.

Résultat très bon. Pas d'effet secondaire.

171 — OBS. N° 13 : *Mme Lema...*, cinquante-quatre ans

R.M. décompensé avec arythmie complète. Récemment, la malade est réhospitalisée avec décompensation et tachycardie à 150, par flutter 2/1. Elle reçoit C gouttes de *digitaline* en six jours ; le flutter est transformé en fibrillation à 95/minute ; la tolérance digestive est médiocre, avec de fréquentes nausées ; cinq jours après l'arrêt de la digitaline, le flutter 2/1 réapparaît. Malgré des

signes importants d'imprégnation digitalique à l'E.C.G., on donne X gouttes de digitaline le premier jour ; le lendemain, X gouttes sont très mal tolérées : vomissements, tendance au collapsus. On arrête la digitaline ; d'ailleurs, le flutter s'est transformé en fibrillation aux environs de 100 par minute. Dix jours plus tard, réapparition du flutter ; cette fois, on associe systématiquement chaque matin à la digitaline *1 suppositoire de 9965 R.P. ;* on réduit le flutter avec XXXV gouttes, sans aucun incident digestif. Aucune somnolence.

Résultat très bon. Pas d'effet secondaire.

163 — OBS. N° 14 : *Mme Rol...,* vingt-trois ans

Malade qui tousse depuis plusieurs jours ; élévation thermique à 40° en quelques jours ; absorbe alors au cours de la nuit de nombreux comprimés (25, aux dires d'une amie habitant avec elle) qui sont, essentiellement, de l'aspirine, du Corydrane, de la codéine, du Trachyl ; dans la matinée, crampes gastriques suivies de vomissements ; quelques essais d'ingestion liquide sont suivis aussitôt de rejet.

La malade est alors hospitalisée d'urgence. L'état psychique paraît normal ; présente encore un vomissement liquide sans comprimés ; puis persistent des crampes gastriques importantes avec état nauséeux. On prescrit alors *1 suppositoire de 9965 :* dans l'heure qui suit, les nausées disparaissent, les crampes s'atténuent ; un second suppositoire est prescrit pour la nuit ; tous les troubles digestifs ont disparu et la malade peut se réalimenter. Traitée alors pour une trachéo-bronchite aiguë.

Résultat très bon. Pas d'effet secondaire.

216 — OBS. N° 15 : *Sain...,* vingt-quatre ans

Malade présentant une localisation méningée d'une leucose aiguë. Rémission obtenue grâce au méthotrexate intra-rachidien.

Revu un mois plus tard : se plaint de troubles visuels ; le F.O. est normal. Les examens montrent :

Une poussée hématologique avec leucoblastose médullaire à 95 % (lors de la précédente localisation méningée, le bilan hématologique était normal). Une rechute méningée avec 10 éléments dans le L.C.R., surtout des blastes.

On reprend le traitement général par corticothérapie et 6-Mercaptopurine, et local par méthotrexate. Dès les premiers jours, tous les soirs, deux ou trois heures après les repas, sans aucune douleur, le malade vomit. On prescrit *1 suppositoire de 9965 R.P. ;* le premier soir, il est mis deux heures après le repas et n'empêche pas le vomissement ; les jours suivants, il est alors mis aussitôt après le repas ; le malade ne vomit plus à partir de ce moment-là et durant les dix jours du traitement. On peut suspendre le 9965 R.P. sans reprise des vomissement, mais, pendant ce temps, on a obtenu déjà une nette amélioration du syndrome biologique du L.C.R.

Résultat excellent. Pas d'effet secondaire.

Ces quelques résultats, trop fragmentaires pour donner lieu à une étude statistique, nous montrent cependant la bonne efficacité du 9965 R.P., même dans des cas sévères.

L'efficacité du produit, dans des vomissements d'origine méningée, est intéressante à noter (obs. n° 3).

Intéressante également est l'efficacité remarquable et rapide du 9965 R.P. sur les vomissements des quintes de toux émétisantes dans un cas de coqueluche (obs. n° 4).

Les intolérances médicamenteuses aux chimiothérapies antinéoplasiques (vincoleucoblastine, 6-mercaptopurine, méthotrexate triéthylmélamine) réagissent bien également au 9965 R.P. et de façon rapide (obs. n^{os} 5, 9, 11, 15). Mêmes constatations avec d'autres malades atteints d'affections malignes et soumis à la radiothérapie ou à la cobaltothérapie (obs. n^{os} 5, 6, 7, 8).

Les autres cas d'intolérances médicamenteuses (intoxication complexe comme dans l'observation n° 14 ; intolérance à la digitaline de l'observation n° 13 ou intolérance à un antibiotique administré *per os* comme dans l'observation n° 12) ont été bien soulagés ; grande efficacité constatée, également, dans les 2 cas de pathologie digestive (obs. n^{os} 1 et 2).

Il faut noter que, à part l'observation n° 10 d'une aplasie médullaire au stade terminal, où la posologie était de 3 à 5 suppositoires par jour, il a suffi de 1 à 2 suppositoires ou de 3 comprimés par jour pour avoir un bon résultat.

L'arrêt des vomissements se fait très rapidement, dans les premières heures du traitement, en vingt-quatre heures maximum.

Il n'y a qu'un cas d'effet secondaire sur les 15 observations rapportées et cela concerne une malade dans un état grave d'aplasie médullaire (obs. n° 10).

* *

Nous avons, pour notre part, eu l'occasion d'essayer le 9965 R.P. dans les services de médecine du Centre Hospitalier de Verdun (Meuse). Nos résultats, bien que portant sur un très petit nombre de malades, ont été très satisfaisants. Nous allons rapporter ici un résumé de ces observations.

• OBS. N° 1 : *Mme Phil...*, soixante ans

Malade entrée dans le service pour phlébite et présentant également une pneumopathie aiguë. Un traitement par Tétracyne-Trisulfazine (8 comprimés par jour, associés à de l'Ultra-Levure) est alors institué.

Rapidement, ce traitement est mal supporté, avec apparition de douleurs épigastriques et de *nausées importantes*. On donne, alors, *2 suppositoires par jour de 9965 R.P.*, à raison d'un matin et soir, une demi-heure avant les repas.

Dès le premier jour du traitement, tous les troubles disparaissent et n'ont pas reparu à l'arrêt de celui-ci.

Excellent résultat. Pas d'effet secondaire.

• OBS. N° 2 : *Mme Rous...*, soixante-deux ans

Cette malade a été hospitalisée pour cancer du sein avec métastases osseuses. Elle reçoit un traitement par cyclophosphamide, en injections intra-veineuses.

Apparition récente de *nausées et de vomissements* (jusqu'à trois par jour). *Deux suppositoires de 9965 R.P.* sont alors administrés chaque jour, mais sans grande amélioration. Dès lors, on administre *le 9965 R.P. par la voie intra-musculaire*, à raison d'une ampoule chaque matin.

Dès le premier jour, disparition des vomissements et des nausées. Le traitement est poursuivi pendant quatre jours. Et quatre jours après l'arrêt du 9965 R.P., les troubles n'ont pas reparu.

Excellent résultat. Pas d'effets secondaires.

• OBS. N° 3 : *Mme Tan...*, soixante-huit ans

Malade présentant une anémie ferriprive importante.

Elle reçoit comme traitement, pour son anémie, de l'Elixir B12-Fer.

Cette malade se plaignant de nausées, on lui donne 2 suppositoires par jour de *9965 R.P.*

Il semble que les troubles accusés par cette malade aient disparu. Mais la malade présentait des troubles psychiques séniles et l'interrogatoire était très difficile.

Bon résultat. Pas d'effet secondaire.

• OBS. N° 4 : *Mme Land...*, soixante-quinze ans

Cette malade est hospitalisée pour cardiopathie décompensée. Elle a déjà été hospitalisée à multiples reprises pour la même raison. A chaque séjour, on aurait constaté une intolérance aux digitaliques et, d'une façon beaucoup plus générale, à divers médicaments. Dès les premiers jours de traitement par les digitaliques, cette malade accuse quelques nausées. L'administration de 2 suppositoires par jour de *9965 R.P.* ont fait cesser tous les troubles.

Excellent résultat. Pas d'effet secondaire.

• OBS. N° 5 : *Mme L...*, soixante-quinze ans

Malade sans antécédents autres qu'une H.T.A. modérée à 20-12. Assez brusquement, au décours d'une épisode grippal : tachycardie régulière à 150.

E.C.G. : tachycardie par flutter auriculaire 2/1.

Traitement digitalique intense sous anticoagulant : XX gouttes de digitaline en une fois, puis 5 comprimés d'Acylanide par jour jusqu'à apparition en soixante-douze heures d'une tachyarythmie complète qui se ralentit peu à peu. Au quatrième jour, avec 2 comprimés d'Acylanide : intolérance digitalique strictement digestive ; *nausées et vomissements,* coliques et légère diarrhée.

Une injection I.M. de 9965 R.P. est faite deux jours de suite. Effet rapide : quelques heures après l'injection, disparition des nausées. Entretien d'un rythme lent par 1, puis 1/2 comprimé d'Acylanide. La T.A. est restée stable autour de 15-8.

A noter d'abondantes sueurs qui ont persisté bien après l'arrêt du 9965 R.P. et ne sont pas attribuables au produit.

Excellent résultat. Pas d'effet secondaire.

• OBS. N° 6 : *Mme C...*

H.T.A. ancienne, connue depuis dix ans au moins. A l'entrée : décompensation cardiaque essentiellement gauche, avec subœdème pulmonaire et bruit de galop gauche. A l'E.C.G. : hypertrophie ventriculaire gauche majeure.

Traitement diurétique et tonicardiaque : digitalique I.V.

Au huitième jour, après ralentissement, intolérance digitalique digestive avec *nausées, vomissements et anorexie absolue.*

Une injection I.M. de 9965 R.P. est faite chaque jour pendant deux jours. *Effet très rapide dès la première heure :* nausées moins intenses, plus de vomissements. Disparition complète des troubles à la fin du deuxième jour, avec reprise de l'appétit. Le traitement digitalique n'a pas été arrêté. La T.A. n'a pas varié : 17-10 à 16-9.

Excellent résultat. Pas d'effet secondaire.

Ces quelques observations ne concernent que des cas d'intolérance médicamenteuse. Quatre de ces intolérances sont certaines ; dans les deux autres cas, le problème est plus complexe, car il semble bien que la participation psychique ait été importante dans l'origine des troubles constatés. Ainsi, dans les observations n^{os} 1, 2, 5 et 6, l'intolérance médicamenteuse est indiscutable, les résultats obtenus avec le 9965 R.P. ont été rapides, sauf dans l'observation n° 2, et complets. Les traitements ont tous été de courte durée. La posologie a été modérée : 2 suppositoires par jour (soit 10 mg), ou d'une ampoule par jour (soit 25 mg) dans les cas plus sévères. Nous n'avons observé aucun effet secondaire.

Dans les observations n^{os} 3 et 4, il nous a paru exister donc une participation psychique. Peut-être, dans ces cas-là, le 9965 R.P. dont les résultats ont été d'ailleurs excellents, a eu un effet placebo. Il semble difficile de se prononcer. Mais dans ces deux cas, la tolérance a été également excellente.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous pouvons constater que les dérivés de la phénothiazine, à côté de leurs propriétés thérapeutiques en psychiatrie liées à leur activité neuroleptique, ont une activité antiémétisante très importante et très utilisée.

Les études de pharmacologie expérimentale nous ont montré qu'au fur et à mesure que, par modifications de structure, disparaissait l'action sédative prédominante, l'activité antiapomorphine (antiémétisante) des dérivés s'accroissait de façon notable. On constate également une augmentation simultanée, sinon parallèle, de l'action cataleptisante. Ces actions antiémétisantes et cataleptisantes plus grandes semblent liées à l'existence d'une chaîne latérale alipathique non ramifiée à noyau pipérazinyl terminal.

Ces constatations expérimentales sont retrouvées de façon à peu près identique en thérapeutique. Tous les dérivés étudiés, mis à part les dérivés très sédatifs du type lévomépromazine, ont donné d'excellents résultats dans le traitement des nausées et des vomissements, même là où les autres traitements antiémétiques avaient échoué (antispasmodiques, antihistaminiques, par exemple). Cela peut peut-être s'expliquer par l'action centrale de ces dérivés phénothiaziniques qui semblent agir par un double mécanisme : action sur les chémo-récepteurs de la zone de déclenchement du vomissement (trigger-zone) et action dépressive directe sur le centre bulbaire du vomissement.

L'intérêt des dérivés plus récents par rapport aux premières phénothiazines utilisées, réside dans l'apparition moins fréquente d'effets secondaires gênants et dans l'utilisation de doses moindres pour obtenir une efficacité analogue. En revanche, les dérivés pipérazinés se signalent par l'existence d'accidents neurologiques spectaculaires, de type extra-pyramidal, d'apparition brutale dans les premières heures du traitement, rapidement résolutifs, certes, mais d'allure impressionnante.

Les recherches pharmacologiques ont abouti, plus récemment encore, à la synthèse de dérivés dont le pouvoir antiémétique est

élevé, mais qui sont pratiquement dénués d'effets secondaires gênants, surtout d'accidents neurologiques extra-pyramidaux. Ce sont des dérivés à chaine latérale pipéridinée, tels que la pipamazine, mais surtout le *9965 R.P./2167 T.H.* dont l'activité antiémétisante expérimentale est comparable à celle de la thiopropérazine et qui ne possède aucune activité cataleptisante. Les essais cliniques poursuivis depuis plus de deux ans sont extrêmement encourageants. Il semble bien qu'avec ce dérivé on ait abouti à un produit dont l'activité est purement antiémétisante et, par là même, appelé à rendre de grands services.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
CONTE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Anselmo (R.S.). — Side effects of phenothiazine drugs. (*T. P. de Harp. Hosp. Bull.*, 1962, *20*, 1, pp. 43-45.)

Archer (J.S.) et Hicks (R.G.). — Les sous-groupes de la phénothiazine. *New York State J. Med.*, 1962, *62*, 23, pp. 3769-3772.)

Backenstoe. — Antiemetic smooths airtrips. (*Pennsylvania M.J.*, 1959, *62*, pp. 1341-1343.)

Baruk (H.), Launay (J.) et Berges (J.). — La thérapeutique par la chlorpromazine. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1955, *113*, 1, pp. 705-772.)

Baruk (H.), Launay (J.) et Perles (R.). — Dérivés de la phénothiazine. Etude générale. (*Annales Moreau de Tours*, P.U.F. édit., 1962, *1*, pp. 46-62.)

Bellero (V.). — La prochlorpemazina nel trattamento della nausea a del vomito dei cardiopathici sottoposti a trattamento digitalico. (*Minerva Medica*, 1959, *50*, 44, pp. 1733-1735.)

Bhargava (K.P.) et Chandra (O.M.). — Antiemetic activity of phenothiazines in relation to their structure. (*Brit. Jl. Pharm.*, 1963, *21*, pp. 436-440.)

Blake (J.M.) et Hayford (F.C.). — Use of trifluopromazine hydrochloride for control of emetic reactions to nitrogen mustard therapy. (*New York State Jl. Med.*, 1960, *60*, 13, pp. 2114-2117.)

Conner (P.K.) et Moyer (J.H.). — Preliminary clinical observations on a potential antiemetic agent, prochlorperazine. (*Antib. Med. and Clin. Ther.*, 1957, *4*, 9, pp. 508-514.)

Courvoisier (S.) et Lambert (P.A.). — Groupe d'études de psycho-pharmacologie biochimique. (*C.R.* de la séance du 28 juin 1957, Société Moreau de Tours, p. 23.)

Courvoisier (S.), Ducrot (R.), Fournel (J.) et Julou (L.). — Propriétés pharmaco-dynamiques générales de la prochlorpérazine (6140 R.P.). (*C.R. de la Soc. Biol.*, séance du 22 juin 1957, *151*, 6, pp. 1144-1148.)

Courvoisier (S.), Fournel (J.), Ducrot (R.), Kolsky (M.) et Koetschet (P.). — Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthyl-

amino 3' propyl) 10-phénothiazine (4560 R.P.). (*Archiv. Int. de Pharm. et de Thér.*, 1953, vol. XCII, 3-4, pp. 305-361.)

DAESCHNER (C.W.), CLARK (J.L.), GEORGE (G.Y.) et FRANQUEL (R.A.). — Chlorpromazine in the control of vomiting in children. (*Am. J. Dis. Child.*, 1955, *89*, 5, pp. 525-530.)

DAESCHNER (G.L.), MATTHES (F.T.) et DAESCHNER (C.W.). — Traitement par la prochlorpérazine des nausées et vomissements de l'enfant. (*J. Pediat.*, 1958, *53*, 2, pp. 148-152.)

DAVID (N.A.), GRAY (R.H.) et WEBER (M.L.). — Thioperazine : a new and potent antiemetic. (*Western Med.*, 1960, *1*, 10, pp. 9-11.)

DELAY (J.) et DENIKER (P.). — Récents progrès des chimiothérapies psychiatriques. (*Revue du Praticien*, 1962, *XII*, 31 *bis*, pp. 43-46.)

DELAY (J.), DENIKER (P.), TARDIEUX et LEMPERIÈRE (Mlle M.T.). — Médicaments et cures « neuroleptiques » en thérapeutique psychiatrique. Premiers essais de la réserpine, comparaison avec les effets de la chlorpromazine. (*La Presse Médicale*, 1955, *63*, n° 32, pp. 663-664.)

DELAY (J.), DENIKER (P.), ROPERT (R.), EURIEULT (M.) et BARANDE (R.). — Syndromes neurologiques produits par un nouveau neuroleptique majeur, le 7843 R.P. (*C.R. du LVI^e Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française*, Strasbourg, 21-27 juillet 1958 : Paris, Masson et Cie édit., 1958, pp. 765-774.)

DENSON (J.S.) et ELESH (W.E.). — A double blind study of a new antiemetic drug : S.C. 9387 (Mornidine). (*Anesthesia and Analgesia*, 1961, *40*, 4, pp. 430-436.)

DERNLER (G.). — Prochlorperazine intolerance in children. (*The Svenka Lūkartidningen*, 1962, *30*, p. 6.)

DUCHESNAY (G.). — Incidences thérapeutiques sur la glande mammaire. (*Cahiers R.M.F.*, 1963, *77*, 4, pp. 251-252.)

FASSINA (G.F.). — Resultati del trattamento del vomito postoperatorio mediante un nuovo derivato fenotiazinica : lo Stemetil. (*Minerva Medica*, 1959, *50*, 44, pp. 1750-1751.)

FÉLIX (H.), GIROUD (M.) et OLLIER (M.). — Thiopropérazine et ulcères gastro-duodénaux. Essai thérapeutique. (*Arch. des Mal. de l'App. Digest. et des Mal. de la Nutr.*, 1962, *51*, 7-8, pp. 933-941.)

FRIEND (D.G.) et CUMMINS (J.F.). — Use of chlorpromazine in the treatment of nausea and vomiting of uremia. (*The New England Jl. of Med.*, 1954, *250*, 23, pp. 997-999.)

FRIEND (D.G.) et MAC LEMORE (G.A.). — Propriétés antiémétiques d'un nouveau dérivé de la chlorphénothiazine, la prochlorpérazine. (*A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1957, 5, pp. 732-735.)

FRIEND (D.G.). — Current concepts in therapy : Tranquillizers II, the phenothiazine 1. (*The New England Jl. of Med.*, 1959, *260*, 20, pp. 1028-1031.)

GABRIEL (H.) et GEIGER (J.). — *Soc. Obst. et Gyn.*, Lyon, 4 novembre 1957 ; — *Bull. Fédération Soc. Gyn. et Obst.*, 1957, *9*, 5, p. 597.

GENERAL PRACTITIONER CLINICAL TRIALS. — Drugs in pregnancy survey. (*The Practitioner*, 1963, *191*, 1146, pp. 775-780.)

GLAVIANO (V.V.) et WANG (S.C.). — Dual mechanism of antiemetic action of 10-dimethyl aminopropyl-2-chlorophenothiazine. (*J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1955, *114*, pp. 358-366.)

HALL (R.E.). — The treatment of hyperemesis gravidarum with chlorpromazine. (*Am. Jl. Obst. and Gyn.*, 1956, *71*, 2, pp. 285-290.)

HIPPIUS. — De la classification des dérivés de la phénothiazine. (*Entretiens Franco-Allemands de Thérapeutique Psychiatrique*, Lyon, 21-22 novembre 1960 ; — *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1960, numéro spécial de septembre, pp. 51-55.)

HOLLISTER (L.E.). — Adverse reactions to phenothiazines. Council on drugs. (*J.A.M.A.*, 1964, *189*, 4, pp. 311-313.)

HOMBURGER (F.). — Perphenazine as an antiemetic agent in cancer and other chronic diseases. (*J.A.M.A.*, 1958, *167*, 10, pp. 1240-1241.)

HOPKINS (G.E.) et GEPPERT (T.V.). — Vomiting in infancy and early-childhood : treatment with prochlorperazine. (*J. Pediat.*, 1958, *52*, 6, pp. 687-689.)

LAMBERT (P.A.). — Place et indications de la thiopropérazine en thérapeutique psychiatrique. (*Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia*, 1962, *65*, pp. 9-22.)

LAMBERT (P.A.) et BROUSSOLLE (P.). — Activité thérapeutique et incidence neurologique de divers neuroleptiquese : comparaison et réflexion. (*C.R. Symp. Syst. Extrapyram. Neurolep.*, Montréal, novembre 1960, pp. 501-524.)

LARGACTIL SYMPOSION, Basel, 28 novembre 1953. — *Schweiz. Archiv. Neurol. Psychiat.*, 1954, *73*.

LOAEC (Y.), FOURNIER (P.) et REBOVILLAT (Mme M.). — Traitement des vomissements du nourrisson par l'acépromazine. (*Lyon Médical*, 1960, *4*, p. 213.)

MAC KEEVER (C.E.). — Tetanus drug reaction. (*J.A.M.A.*, 1964, *188*, 12, p. 1090.)

MARKS (J.H.). — Use of chlorpromazine in radiation sickness and nausea from other causes. (*The New England Jl. of Med.*, 1954, *250*, 23, pp. 999-1001.)

MEYER (P.). — Klinische erfahrungen mit einen neuen phenothiazinpräparat (Trilafon) als antiemetic. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1959, *11*, pp. 303-305.)

Moertel (Ch.G.), Reitmeier (R.J.) et Gage (R.P.). — A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. (*J.A.M.A.*, 1963, *186*, 2, pp. 116-118.)

Moore (D.C.), Bridenbaugh (L.D.) et Van Ackeren (E.G.). — Control of postoperative vomiting with perphenazine (Trilafon); a double blind study. (*Anesthesiology*, 1958, *19*, pp. 72-74.)

Moyer (J.H.), Morris (G.G.), Handley (C.A.), Kent (B.) et Matthews (W.). — Observations on an effective antiemetic, chlorpromazine. (Daylor University College of Medicine and Jefferson Davis Hospital, Houston, Texas. T à P sans références.)

Nelemans (F.A.). — Quelques considérations préliminaires sur la thiopropérazine. (*Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia*, 1962, *65*, 1, pp. 1-8.)

Neuman (M.). — Les antiémétisants. (*Feuillets Médicaux*, 1961, *69*, pp. 1-6.)

Onghena (G.) et De Rom (M.). — Etude clinique de la prochlorpérazine dans les vomissements gravidiques. (*Bruxelles Médical*, 1960, *45*, pp. 1551-1554.)

Partenheimer (P.H.). — Treatment of hyperemesis gravidarum. (T à P de *Arzthiche Praxis*, 1960, *12*, 9.)

Pasquale (A.) et Bruno (F.). — La terapia del vomito. (*Minerva Medica*, 1961, *52*, 59-60, pp. 2642-2645.)

Pasquier (J.) et Tissot (A.). — L'effet antiémétique de la perphénazine. Etude clinique en médecine générale. (*Lyon Médical*, 1963, *50*, p. 1529.)

Pellerat (M.J.), Rives (Mlle), Murat (Mlle) et Maillard (Mme A.). — Explorations biologiques chez des malades traités au long cours par les phénothiazines. (*Entretiens Franco-Allemands de Thérapeutique Psychiatrique*, Lyon, 21-22 novembre 1960 ; — *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1960, numéro spécial de septembre, p. 176.)

Pichot (G.), Janton (G.), Coutel (Y.), Jézéquel (Ch.) et Thomet (G.). — Accidents nerveux dus à la prochlorpémazine 6140 R.P. (Stémétil). (*L'Ouest Médical*, 1962, *24*, pp. 1084-1087.)

Price (N.J.). — The treatment of nausea and vomiting of pregnancy. (*Med. Ann. District of Columbia*, 1958, p. 123.)

Prueter (G.W.). — Trifluoperazine in nausea and vomiting of pregnancy. (*Canadian Med. Ass. J.*, 1959, *81*, 1, pp. 21-22.)

Reyntjens (A.) et Levis (S.). — Relation structure-activité de quelques neuroleptiques dérivés de la phénothiazine. (*Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française*, Anvers, 1962, pp. 367-374.)

Rosenkilde (H.) et Govier (W.M.). — Action comparée de quelques dérivés de la phénothiazine dans les vomissements apomorphiniques. (*J. Pharm. et Exp. Ther.*, 1957, *120*, pp. 375-378.)

Schrire. — Trifluoperazine and foetal abnormalities. (*The Lancet*, 1963, *1*, 72-73, p. 174.)

Schreiner (G.E.), Tanenbaum (H.) et Berman (L.B.). — Management of nausea and vomiting of uremia. (*Med. Ann. District of Columbia*, 1955, *24*, 3, pp. 116-119.)

Scurr (G.F.) et Robbie (D.S.). — Trials of perphenazine in the prevention of postoperative vomiting. (*Brit. Med. Jl.*, 1958, 5076, p. 922.)

Sigwald (J.), Bouttier (D.) et Courvoisier (S.). — Accidents neurologiques des médicaments neuroleptiques. (*Rev. Neurol.*, 1959, *100*, 3, p. 73.)

Smithy (G.) et Homburger (F.). — Prochlorperazine for the treatment of nausea and vomiting in patients with advanced cancers and other chronic diseases. (*The New England Jl. of Med.*, 1957, *256*, 1, p. 27.)

Steinberg (A.). — La trifluopérazine, puissant antiémétique dans les vomissements dus à la toxicité des médicaments. (*Postgrad. Med.*, 1960, *28*, 1, p. 62.)

Stewart (H.C.). — The pharmacology of antiemetic drugs. (*Brit. Jl. Anesth.*, 1963, *35*, 3, pp. 174-179.)

Stoll (B.A.). — Radiation sickness : an analysis of over 1.000 controlled drug trials. (*Brit. Med. Jl.*, 1962, 5303, pp. 507-510.)

Sullivan (C.L.). — Prochlorperazine for the treatment of nausea and vomiting of early pregnancy. (*The New England Jl. of Med.*, 1958, *258*, 5, pp. 232-234.)

Tuchmann-Duplessis. — Médicaments et risques tératogènes. (*Le Pharmacien de France*, 1963, 18-19, p. 583.)

Warembourg (H.) et Dubar (P.). — Etude clinique de la thiéthylpérazine GS 95. (*Lille Médical*, 1962, *7*, 9, pp. 950-951.)

Wilson (W.L.), Shane (L.L.) et Moyer (J.H.). — Emploi de la thiopropérazine comme antiémétique. (*Antib. Med. and Clin. Ther.*, 1959, *6*, 7, pp. 421-425.)

TABLE DES MATIÈRES

Etude générale des dérivés de la phénothiazine 13

Propriétés pharmacologiques de la chlorpromazine 16

Etude comparative des dérivés de la phénothiazine 19

L'action antiémétique des phénothiazines 28

— *Mécanisme de l'action antiémétique* 29

— *Résultats thérapeutiques obtenus dans les vomissements avec les dérivés de la phénothiazine* 30

— *Les incidents thérapeutiques* 49

— *L'antiémétique 9965 R.P./2167 T.H.* 54

Quelques résultats cliniques du 9965 R.P. 57

Conclusion 67

Bibliographie 69

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]